

Experimentelle Forschung Pharma, Schering AG, Berlin

Department Endokrinpharmakologie

Leiter der Abteilung: Priv. - Doz. Dr. F. Neumann

**Die hormonale Steuerung des Descensus testiculorum –
Untersuchungen mit Androgenen, Antiandrogenen und
Östrogenen an männlichen und weiblichen Mäusefoeten.**

Inaugural - Dissertation

zur

**Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Joachim Richter

aus Schreiberhau

1973

Experimentelle Forschung Pharma, Schering AG, Berlin
Department Endokrinpharmakologie
Leiter der Abteilung: Priv. - Doz. Dr. F. Neumann

**Die hormonale Steuerung des Descensus testicularum –
Untersuchungen mit Androgenen, Antiandrogenen und
Östrogenen an männlichen und weiblichen Mäusefoeten.**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Richter

aus Schreiberhau

Referent: Priv.-Doz. Dr. F. NEUMANN

Korreferent: Professor Dr. F. KLASCHKA

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 19. Oktober 1973



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	Seite 1
II.	Material und Methoden	Seite 15
III.	Ergebnisse	Seite 19
IV.	Diskussion	Seite 47
V.	Zusammenfassung	Seite 53
VI.	Literatur	Seite 54
VII.	Danksagung	Seite 62
VIII.	Lebenslauf	Seite 63



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Seit Jahrhunderten gehört die Hodenwanderung zu den entwicklungsgeschichtlichen Studienobjekten. Schon GALENUS (130-205 n.Chr.) (zitiert nach BÜHLER, 1906) soll sie erwähnt haben. Während des 19. Jahrhunderts standen Untersuchungen an menschlichen Embryonen im Mittelpunkt (ÖSTERREICHER, 1830; WEBER, 1847; WEIL, 1884); doch blieben die Mechanismen des Descensus testicularum unklar. In dem Bemühen, hier weiterzukommen, unternahm KLAATSCH (1890) vergleichende entwicklungsgeschichtliche Studien über den Descensus an verschiedenen Säugetier-spezies. Auf ihn gehen Bezeichnungen wie: Ligamentum inguinale oder Conus inguinalis zurück. Er erkennt, daß viele bis dahin als Ursachen angegebene Tatbestände nur Folgeerscheinungen des Descensus sind und deutet bereits das Bestehen übergeordneter Vorgänge an: "Es stehen die Wachstumserscheinungen wieder unter dem Einfluß höherer Gesetze, sind selbst Folgeerscheinungen und können daher nicht als Ursachen benutzt werden."

Die Vorgänge beim Descensus testicularum

Umfassende Darstellungen der Lageveränderungen der Gonaden gaben unter sehr vielen anderen: BÜHLER (1906), van den BROEK (1933), GROSSER (1944), STARCK (1955) sowie CLARA (1966), auf die ich mich bei den folgenden, allgemein für die Säugetiere geltenden Vorgänge (ausgenommen die Testiconda) beziehe.

Sowohl die Urnieren als auch die medial von ihnen liegenden Gonaden setzen sich cranial und dorsal gemeinsam in leistenartigen Falten fort. Die craniale bleibt nur beim weiblichen Geschlecht als Plica suspensoria ovarii erhalten, die caudale (Plica genito-inguinale) setzt sich zunächst in dem Geschlechtsstrang fort, in dem die Wolffschen- und Müllerschen Gänge in Richtung Sinus urogenitalis

laufen. Davon trennt sich jedoch bald das Ligamentum inguinale (KLAATSCH, 1890) ab, das vom Nebenhoden ausgehend Beziehung zur vorderen Bauchwand erhält, indem es zwischen dem lateralen Rand des M. rectus und dem M. obliquus internus inseriert. Es setzt sich jedoch bis in die Mesenchymanlage der Geschlechtswülste fort. Daher wird dieses Ligament (Leitband des Hodens, Gubernaculum) in zwei Abschnitte unterteilt (nach STARCK, 1955):

- a) in die Pars abdominalis (Nebenhoden bis Bauchwand)
- b) die Pars inguinalis (die die Bauchwand durchsetzt).

An der Bildung des ersten Abschnittes ist die Bauchmuskulatur selbst beteiligt; sie bildet an der Insertionsstelle eine Vorwölbung nach innen, wodurch der Conus inguinalis entsteht. Sein Inneres besteht aus Mesenchym, der Chorda gubernaculi; außen ist er von einem Muskelmantel umgeben, der direkt unter dem Peritoneum aus längs zu seiner Achse laufenden Fasern aus dem M. transversus abdominis besteht, woran sich nach innen zu ringförmig ziehende Fasern des M. obliquus internus anschließen. Die Fasern beider Muskeln sind nach BÜHLER (1906) im Conus quergestreift. Nach seiner Bildung entsteht an seiner dorsolateralen Seite eine Bauchfellgrube nach außen, der Processus vaginalis peritonei, der beim männlichen Geschlecht den gesamten Leistenkanal durchsetzt (CLARA, 1966). Später stülpt sich der gesamte Conus inguinalis wie ein Fingerling nach außen um, wobei er praktisch in den Processus vaginalis peritonei einfließt und Hoden, Nebenhoden und Ductus deferens mit in diese Ausstülpung hineinzieht. Der umgestülpte Conus wird so zum Cremastersack. Während bei Spezies mit dauerhaftem Descensus der Processus vaginalis peritonei schnell obliteriert, bleibt er bei Spezies mit periodischem Descensus genau wie der Conus inguinalis zeitlebens erhalten.

Die Ursachen des Descensus

Man unterscheidet zwischen einem "relativen" und einem "echten" Descensus. Als relativer wird die durch die sich cranialwärts gerichtete Ausdehnung der hinteren Leibeswand nur vorgetäuschte caudale Verlagerung der Gonaden bei beiden Geschlechtern bezeichnet (GROSSER, 1944; STARCK, 1955; CLARA, 1966). Die weitere Verlagerung bis letztlich in den Cremastersack, stellt den echten Descensus dar. Die Ursachen hierfür sind auch heute noch nicht bekannt.

KLAATSCH (1890) erklärt die sich an den relativen Descensus anschließende caudale Verlagerung der Hoden mit einer nach "hinten" erfolgenden Wanderung des Conus, wobei sich Hoden und Nebenhoden stark der Bauchwand nähern. Der beim weiblichen Geschlecht unterbleibende Descensus ovarii ist nach CLARA (1966) mechanistisch durch die Anheftung des Ligamentum inguinale an den Uterus gegeben, wodurch eine direkte Zugwirkung auf das Ovar nicht besteht. Das Austreten des Hodens aus der Bauchwand deutet KLAATSCH (1890) bei den Nagern rein mechanisch als Folge der Kontraktion der Fasern des M.transversus abdominis im Conus, die ihn ausstülpen und dabei den Hoden mitziehen. Das Wiedereintreten in die Bauchhöhle wird seiner Ansicht nach durch Kontraktion der Fasern des M.obliquus internus des Conus bewirkt. GROSSER (1944) gibt die Darstellung von MORAWICZ (1939) wieder, nach der zwar die Umstülpung des Conus ebenfalls durch aktive Beteiligung seiner Muskulatur resultiert, doch der Descensus erst nach einer schleimigen Degeneration der ehemaligen Chorda gubernaculi durch intraabdominellen Druck und hormonelle Steuerung erfolgt.

In relativ jüngeren Abhandlungen über dieses Thema drücken sich die Autoren sehr vorsichtig aus, wodurch die Unsicherheit, die auf diesem Gebiet besteht, deutlich wird. So schreibt STARCK (1955), daß dieser Prozeß "anscheinend" unter aktiver Beteiligung der Muskulatur erfolgt und CLARA

(1966) gibt an, daß "die Verlagerung bis an den inneren Leistenring durch Zugwirkung, die vom Conus inguinalis bei seiner Ausstülpung auf die Pars abdominalis gubernaculi ausgeübt und von dort auf den Hoden übertragen wird, zustande zu kommen scheint", daß dagegen die Wanderung in das Skrotum "rein passiv zu erfolgen scheint".

Sinn und Entstehung des Descensus

Ebenso wie die auslösenden Faktoren des Descensus testicularum weitgehend unbekannt sind, sind auch Erklärungen für seine phylogenetische Entstehung überhaupt, sowie ob und wieweit mit seinem Auftreten ein Zweck erfüllt wird, stets an Vermutungen geknüpft. Hier seien nur die wesentlichen genannt. Aus der Tatsache, daß beim Vorliegen eines Kryptorchismus wegen der damit verbundenen Temperaturerhöhung die Spermiogenese gestört oder völlig gehemmt ist (WISLOCKI, 1933, zitiert nach GROSSER, 1944), glaubte man "einen auf diese Weise zweckgebundenen Vorgang" vor sich zu haben. Doch die bei Vögeln mit relativ hoher Körpertemperatur (über 40°C) und testiconden Säugetieren, d.h. solchen, die keinen Descensus aufweisen, auch intra-abdominell völlig ungestört ablaufende Spermiogenese, spricht dagegen (STARCK, 1955). PORTMANN (1969) führt an, daß alle Säugetiere, die keinen Descensus durchmachen (Insektenfresser, Edentaten, Klippschliefer, Elefanten) recht primitiv und altertümlich sind, während die Tiere mit Descensus stammesgeschichtlich weit höher einzuordnen sind. Bei ihnen fällt ganz allgemein die Betonung des Sexualpoles auf (Haarfärbungen in der Skrotalgegend vieler Raubtiere, die bunte Sexualregion mancher Affenarten). Bei höchsten Säugetieren tritt außer der Betonung des Sexualpoles zusätzlich auch die ornamentale Ausgestaltung des Kopfpoles auf (Geweih, Haarbildung). Interessant sind hierzu die Ausführungen von BUBENÍK (1970), der die geringere Entfaltung des Sexualpoles bei den großen Geweihträgern (z.B. beim Elch)

gegenüber den Kleinen (z.B. beim Rehbock) in der im Verlauf der Evolution immer stärker werdenden Ausprägung des Kopfpoles begründet sieht (je größer das Geweih, desto kleiner der Spiegel). BUBENIK deutet den bis in die entwicklungsgeschichtliche Gegenwart andauernden Trend zur Weiterentwicklung der Geweihkonstruktion, vor allem bei den Arten, bei denen den Weibchen in der Brunst ein genügendes Angebot an reifen Geweihträgern zur Verfügung steht, als einen starken mutativen und zugleich selektiven Druck. Vor allem für das letztere scheint das erwiesene Vorliegen eines angeborenen Instinktes der Weibchen für die Größe des Geweihes der Männchen, von großer Bedeutung. (Männchen brauchen zum Erlernen der Fähigkeit, Artgenossen an der Größe ihres Geweihes zu beurteilen, mehrere Jahre).

Ob für die Entstehung des Descensus testiculorum letztlich nach einer in grauer Vorzeit erfolgten Mutation ein ähnlicher selektiver Druck angenommen werden kann, ist jedoch bis heute nicht geklärt.

Hormonelle Faktoren beim Descensus testiculorum

Bereits KLAATSCH (1890) hatte "höhere Gesetze" bei der Diskussion der Ursachen des Descensus testiculorum mit herangezogen. Eine bedeutende Erkenntnis stellte die hormonale Interpretation des "free-martin" dar, eine Form der weiblichen Intersexualität bei Zwillingschwangerschaften von Rindern, bei der der Cortex ovarii des weiblichen Zwillinges meist unterdrückt ist. Als Rarität wurde sogar ein hodenähnlicher Aspekt der Ovarien beschrieben, die sogar einen Descensus durchgeführt hatten (TANDLER & KELLER, 1911; LILLIE, 1916, 1917; KELLER & TANDLER, 1916; KELLER, 1922). BISSONNETTE (1924) fand das Gubernaculum beim free-martin weder typisch männlich noch typisch weiblich differenziert, sondern dazwischenliegend.

Aber erst als sich in den 30+iger Jahren die Möglichkeit bot, mit synthetischen Hormonen zu experimentieren, kam man dem Problem der hormonellen Abhängigkeit der embryonalen Hodenverlagerung näher.

a) Androgene

Versuche mit Androgenen führten dabei zu teilweise sich widersprechenden Ergebnissen. So erzielte DANTSCHAKOFF (1941) bei weiblichen Meerschweinchenfoeten, deren Mütter mit Testosteronpropionat behandelt wurden, eine auffällige Hypertrophie des Gubernaculum Hunteri, wodurch regelmäßig ein teilweiser Descensus der Ovarien eintrat. Die gleiche Veränderung, im Bezug auf den Descensus, erhielt JOST (1946/1947 II) bei Kaninchen nach Applikation von Methyltestosteron. Ähnliche Untersuchungen an Ratten unternahmen GREENE & IVY (1937). Sie beobachteten jedoch in Hinsicht auf die Lage der Ovarien normale Verhältnisse. Ebenso beschreibt RAYNAUD (1937), daß bei testosteronisierten weiblichen Mäusefoeten ein Descensus ovarii nicht eintritt; es kommt auch nicht (RAYNAUD, 1957) zu einer Hypertrophie der Gubernacula bei den weiblichen Foeten, sondern nur zu einer mäßigen Stimulierung. Als Gründe werden entweder eine ungenügende Wirkung des zugeführten Hormons auf ein so frühzeitiges Stadium oder ein Antagonismus, der von den Ovarien ausgeht oder auch die Existenz von Wirkungsunterschieden zwischen dem zugeführten und dem foetalen Hormon des Hodens diskutiert.

b) Östrogene

Versuche gleicher Anordnung mit Östrogenen führten GREENE, BURRIL & IVY (1939) an Ratten durch. Sie berichten von einer unnormalen hohen Lage der foetalen Hoden. Auch RAYNAUD (1939 II) findet bei männlichen Mäusefoeten, nach Applikation von Östradiolpropionat an die Muttertiere, die Hoden nicht oder nur teilweise descendiert.

Auch eine Ausbildung der Gubernacula bei männlichen Foeten wird durch den Einfluß von Östrogenen gehemmt (RAYNAUD, 1958). Hierfür können nach Ansicht des Autors a) eine Hemmung der sekretorischen Aktivität des Hodens, b) eine direkte Einwirkung der Östrogene auf die Gubernacula oder, am wahrscheinlichsten c) ein Zusammenwirken von a) und b) verantwortlich sein.

c) Kastrationsversuche

Die Frage nach dem Einfluß des foetalen Hodens auf den Descensus testiculorum veranlaßten RAYNAUD & FRILLEY (1947) zu Experimenten mit anderer Versuchsanordnung. Sie schalteten, in einem Kastrationsversuch bei 13 Tage alten Mäusefoeten, die endokrine Funktion der Gonaden durch Röntgenbestrahlung in utero aus. Am Ende der Embryonalentwicklung finden sie die Reste der Keimdrüsen in der Höhe der Nebennieren und Nieren. Eine Ausbildung eines männlichen Genitaltraktes war unterblieben. Die Ursache hierfür scheint ihnen im Ausfall der testiculären Funktion begründet. Später (RAYNAUD, 1957) wird das Experiment noch einmal wiederholt, wobei außerdem auch eine starke Reduzierung der Gubernacula auffällt.

d) Antiandrogene

Als durch die zufällige Entdeckung antiandrogener Eigenschaften eines starken Gestagens, des Cyproteronacetats, die Möglichkeit bestand, sowohl endogenes als auch exogenes Testosteron - auch am Foeten - zu hemmen (NEUMANN & KRAMER, 1964), ließen sich androgenabhängige Differenzierungsvorgänge sehr viel genauer untersuchen. So führte die Gabe von Antiandrogen an gravide Tiere verschiedener Spezies bei männlichen Foeten zu recht einheitlichen Ergebnissen. Das äußere Genitale der männlichen Foeten war stets vollständig weiblich differenziert, Prostataanlagen fehlten und regelmäßig hatte sich ein Vaginalstrang aus-

gebildet. Bei Kaninchen und Hunden wurden die Wolffschen Gänge zurückgebildet, eine Ausbildung von Müllerschen Gängen fand nicht statt, so daß die Mesogenitalia leer waren. Zu den Experimenten wurden Ratten (HAMADA et al., 1963; NEUMANN et al., 1965, 1966; ELGER et al. 1970), Kaninchen (ELGER, 1966) und Hunde (STEINBECK et al., 1970) benutzt.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zur Klärung der hormonalen Steuerung des Descensus testicularum dar. Sie hat vor allem, die bisher nicht untersuchte Einwirkung der Antiandrogene auf den Descensus und die Ausbildung des Gubernaculum bei der Maus zum Gegenstand. Neben Antiandrogenen wurden auch Androgene und Östrogene verabfolgt, um bisher nicht vorliegende quantitative Ergebnisse zu erhalten, die für vergleichende Untersuchungen nötig sind. Die Maus wurde als Versuchstier gewählt, weil sie insbesondere höhere Dosen von Östrogenen ohne die Gefahr von Aborten besser verträgt, als die meisten anderen Versuchstiere, z.B. das Kaninchen.

Einleitende Anmerkungen zur Entwicklungsgeschichte und Anatomie des inneren Genitale bei der Maus

Mit den entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen und der Anatomie der Hausmaus (*Mus musculus*) haben sich bereits viele Autoren auseinandergesetzt, so u.a. OUDEMAN (1892), RAUTHER (1903, 1904), TAPFER (1953), RAYNAUD (1957) sowie PRICE und ORTIZ (1965), HUMMEL, RICHARDSON & FEKETE (1966) und RÜGH (1968). Trotzdem scheinen einige kurze Anmerkungen wichtig, wobei ich mich auf die angeführten Autoren sowie auf eigene Beobachtungen beziehe.

Zur Entwicklungsgeschichte des inneren Genitale beim Männchen

Zwischen dem 10. und 11. Gestationstag bilden sich nach RUGH (1968) am medialen Mesonephros in Form einer Falte die Primordialgonaden. In diese wandern bis zum 12. Tag die Urkeimzellen ein und trachten beim Männchen sofort danach, sich zentral zu formieren. Am 13. Tag vergrößert sich das interstitielle Gewebe der Genitalfalte beträchtlich, so daß sich die sich ebenfalls bildenden Hodenstränge deutlich abheben. Bereits zu diesem Zeitpunkt läßt sich nach RUGH der zukünftige Hoden klar als solcher bestimmen. Nach Angaben von PRICE und ORTIZ (1965) ist zu diesem Zeitpunkt auch die Sekretion von Androgenen nachweisbar. Wenig später wird eine Tunica albuginea unter dem die Genitalfalte umgebenden Keimepithel sichtbar. Am 16. Tag ist der Hoden bereits teilweise descendiert. In den nächsten Tagen folgt die Ausreifung der Hodenstränge zu den Tubuli seminiferi, deren Netzwerk in der Hilusgegend das Rete testis bildet. Am 18. Tag liegen die Hoden beiderseits der Harnblase in der Bauchhöhle.

Die ableitenden Samenwege entwickeln sich einerseits aus dem anterioren Teil der mesonephrischen Tubuli, die nicht der Regression verfallen sind und sich zum Epididymis differenzieren, und andererseits aus dem bestehenbleibenden mesonephrischen Gang. Er ist identisch mit dem Wolffschen Gang, der posterior der Primordialgonaden liegt. Aus ihm entwickelt sich das Vas deferens (13. Tag), das in der Plica urogenitalis in Richtung Sinus urogenitalis verläuft. An die Plica urogenitalis heftet sich schon am selben Tag die Anlage der Chorda Gubernaculi (RAYNAUD, 1957). Das Vas deferens mündet mit dem vom Pronephros - Regression bereits am 12. Tag - stammenden Müllerschen Gang getrennt in den aus der Kloake stammenden Sinus urogenitalis, der sich am 12. Tag gebildet hat. Zwischen dem 14. und 15. Tag beginnt die Regression der Müllerschen Gänge (PRICE & ORTIZ, 1965). Sie sind beim Neu-

geborenen bis auf Rudimente, den Uterus masculinus (RAUTHER, 1903, 1904), völlig verschwunden. Die Bildung der accessoirischen Geschlechtsdrüsen, die sich teils vom Vas deferens (Glandulae ampullarum, Vesicula seminalis), teils vom Urogenitalkanal (Glandula urethralis prostata, Glandula bulbourethralis Cowper) ableiten, beginnt am 17. Tag der Embryonalentwicklung (RUGH, 1968).

Zur Entwicklungsgeschichte des inneren Genitale beim Weibchen

Bis zum 13. Tag verläuft die Entwicklung des inneren Genitale des Weibchens der des Männchens analog. Das Mesonephros ist degeneriert bis auf seinen Gang, der auch beim Weibchen als Wolffscher Gang bis zum 15. Tag persistiert, dann jedoch ebenfalls zu degenerieren beginnt (PRICE & ORTIZ, 1965). Als Ductus parameso-nephrici sprossen die Müllerschen Gänge in Richtung Kloake (RUGH, 1968). Die Genitalfalte ist am 13. Tag durch die Anhäufung von interstitiellem Gewebe und von Urkeimzellen deutlich erweitert, die peripher im zukünftigen Ovarium liegen. Das Keimepithel, das die Genitalfalte umgibt, ist gut vom Mesenchym zu unterscheiden. Am 14. Tag sind zahlreiche Oogonien direkt im Stadium der Mitöse. Die Müllerschen Gänge, die zukünftigen Ovidukte, erreichen das Becken und den Sinus urogenitalis. Tags darauf erscheinen die Oogonien in Haufen, umgeben von einer ovigeren Scheide. Im Mesovarium entsteht das Rete ovarii. Der 16. Tag zeigt eine Differenzierung von Rinde und Mark, so daß das zukünftige Ovar jetzt mit Sicherheit von der indifferenzierten Gonade unterschieden werden kann (RUGH, 1968). Am 17. Tag bilden sich aus den Oogonien die Pflügerschen Stränge. Aus den Müllerschen Gängen entsteht der Uterovaginalkanal. Eine Vagina ist auch bei 18 Tage alten Foeten noch nicht differenziert. Als Anlage sind Vaginalstränge (Cordons vaginales) vorhanden, die als geschlossene Epithelstränge die distalen Enden der Müllerschen Gänge mit der Urethra verbinden und dann an der dorsalen Seite des Sinus urogenitalis zu einer

Verdickung des Epithels führen (RAYNAUD, 1942). Rudimente der Wolffschen Gänge sind nach eigenen Beobachtungen am 19. Tag p.c. noch erhalten und zwar im Bereich der Einmündung des durch Epithelien verschlossenen Uterovaginalkanals in den Sinus.

Zur Entwicklungsgeschichte des Gubernaculums bei der Maus

Nach der ausführlichen Bearbeitung von RAYNAUD (1957) ist bei 13 Tage alten Foeten die Anlage der Chorda gubernaculi (pars intermuscularis) zu erkennen. Beiderseits der Harnblase zeigt sich eine kleine Anschwellung an der inneren Seite der Abdominalwand. Sie besteht aus verdicktem Peritonealepithel und dichten Zellmassen, die zum musculus obliquus externus ziehen. Nur wenig tiefer bildet die Ausbuchtung einen kleinen Höcker, der mit der latero-superioren Hülle der Gonodukte (Plica urogenitalis) in Verbindung steht. Er stellt die Plica inguinalis dar und ist die Anlage der pars abdominalis des Gubernaculums. Während des nächsten Tages erfährt er eine erhebliche Vergrößerung; es bildet sich der Conus inguinalis, eine halb-eiförmige Vorstülpung, die ins Innere der Abdominalhöhle ragt. Der Conus inguinalis besitzt rund um seine zentrale Partie Muskelfasern, die vom musculus transversus abdominis stammen und beim Männchen sehr viel deutlicher entwickelt sind, als beim weiblichen Foeten. Am 15. Tag hat eine Differenzierung des Conus stattgefunden. Von seiner Spitze zieht ein Band zur Plica urogenitalis, das von der Plica inguinalis her stammt. Die sexuellen Unterschiede sind zum Vortag verdeutlicht. Bei den Männchen ist der Conus inguinalis massiver; das angeheftete Band ist bei den Weibchen sehr viel dünner und länger.

Von jetzt an (15. Tag) verstärkt sich die sexuelle Differenzierung des Gubernaculums. Der Conus inguinalis hypertrophiert bei den Männchen beachtlich. Er erreicht am 16. Tag

eine cranio-caudale Höhe von 500 bis 600 my und hat einen Durchmesser an der Basis von ca. 280 my, am 17. Tag von ca. 300 my. Die Stärke der konzentrischen Muskelfaserwand, die das mesenchymale Zentrum umgibt, beträgt am 17. Tag 50 bis 75 my. Bei den Weibchen beträgt der transversale Durchmesser am 16. Tag ca. 220 my, tendiert aber im Laufe der folgenden Tage dazu noch abzunehmen.

Zur Anatomie des inneren Genitale beim Männchen

Das innere Genitale des Männchens besteht aus den Hoden, den ableitenden Samenwegen und den accessorischen Geschlechtsdrüsen. Die Hoden liegen im posterioren Teil der Leibeshöhle, beiderseits der Harnblase und sind zum Zeitpunkt der Geburt bereits stark descendiert.

Nahe des Hodenhilus sind die Tubuli seminiferi gestreckt (Tubuli recti) und gehen dann in ein Netzwerk, das Rete testis, über. Hier beginnen die samenleitenden Wege. Vom Rete testis strahlen drei bis fünf Ductuli efferentes aus. Sie ziehen durch die Tunica albuginea des Hodens und werden von der Kapsel des Epididymis eingeschlossen, wo sie sich dann zum Ductus epididymidis vereinen. Der Epididymis, der aus den anterioren Teilen des Mesonephros entstanden ist, besteht aus Caput, Corpus und Cauda. Er liegt vom oberen Pol des Hodens ausgehend (Caput) seiner latero-ventralen Seite auf (Corpus) und umgibt mit seiner Cauda den unteren Hodenpol. Im Caput und Corpus ist der Ductus epididymidis extrem gewunden, in der Cauda weniger stark. Der Ductus deferens entspringt von der Cauda und zieht medial des Hodens aufwärts, um in die dorsale Wand der Urethra einzutreten.

Der Hals der Harnblase und das anteriore Ende der Urethra sind von accessorischen Geschlechtsdrüsen und ihren Gängen umgeben. Die größten sind die paarigen, langgestreckten Samenblasen. Während OUDEMAN (1892) bei keinem Nagetier

die Samenblasen in die Vasa deferentes münden sah, betont RAUTHER (1903, 1904) ausdrücklich das Bestehen von Duct. ejaculatorii bei der Maus. HUMMEL, RICHARDSON und FEKETE (1966) geben ihr Vorliegen als selten an. Nach eigenen Beobachtungen sind sie bei 19 Tage alten Foeten stets vorhanden. Sie münden in die dorsale Wand der Urethra auf dem Colliculus seminalis. Die Erweiterung der Duct. deferentes an ihrer Basis stellen die Ampullen dar, die als Genitaldrüsen aufzufassen sind. Sowohl die Samenblasen als auch die Ampullen sind aus dem Wolffschen Gang hervorgegangen. Rudimente der Müllerschen Gänge sind nach RAUTHER (1903, 1904) beim erwachsenen Tier nicht mehr erhalten, dagegen bei neugeborenen Männchen noch vorhanden und zwar als Uterus masculinus zwischen den distalen Enden der Vasa deferentes.

Das erste der drei Paare der Prostata stellen nach RUGH (1968) die coagulating glands dar. Sie liegen dicht unterhalb der Samenblasen und münden mit je zwei Gängen in die dorsale Wand des Sinus urogenitalis, anterior des Colliculus seminalis. Die zwei weiteren gehen mit zahlreichen Gängen bei der einen dorsal bei der anderen ventral in die Urethra ein. Die Prostata stammt aus dem Epithel des Sinus urogenitalis, ebenso wie die paarigen Cowperschen Drüsen (Glandulae bulbourethralis Cowper). Sie liegen lateral der Verbindung der membranösen Urethra zum Penis. Ihre Ausführungsgänge münden kurz anterior des Diverticulum urethrae.

Zur Anatomie des inneren Genitale beim Weibchen

Das innere Genitale des Mäuseweibchens besteht aus den paarigen Ovarien und Fallopiischen Tuben und aus dem unpaaren Uterus bicornis unicollis, der Cervix und Vagina. Die Ovarien liegen posterolateral der unteren Nierenpole und sind durch das Mesovarium an die dorsale Wand der Körperhöhle geheftet. In diesem Ligament können Rudimente

des Wolffschen Ganges, das Epoopheron, vorkommen (HUMMEL, RICHARDSON & FEKETE, 1966). Jedes Ovar ist von einer sehr dünnen Kapsel umgeben, der Tunica albuginea, die jedoch nicht direkt der Cortex aufliegt, sondern einen Zwischenraum läßt, den Periovarialraum (TAPFER, 1953). Im Mark, nahe des Hilus ovarii, können Reste des Rete ovarii, die als blinde Tubuli oder Stränge imponieren, persistieren (HUMMEL et al. 1966). Die Spatia periovariales werden mit den Uterushörnern durch die stark geknäulten Falloppischen Tuben verbunden. Sie bestehen beim erwachsenen Tier aus der erweiterten Ampulle, die mit einem Infundibulum die Verbindung zum Periovarialspalt herstellt, dem Isthmus und aus dem in der Uteruswand liegenden intramuralen Anteil (TAPFER, 1953). Bei 18 Tage alten Foeten erscheinen die Falloppischen Tuben noch recht undifferenziert; sie bestehen aus nur zweimal gebogenen Gängen und gehen direkt in die Uterushörner über. Diese erstrecken sich posteromedial von den Tuben bis dorsal der Harnblase, wo sie sich zum Corpus uteri vereinen. Er ist im cranialen Bereich durch ein medianes Septum geteilt; der caudale, ungeteilte Abschnitt stellt die Cervix dar, die beim erwachsenen Tier mit der Portio in die Vagina hineinragt. Nach eigenen Beobachtungen geht beim 19 Tage alten Foeten der Uterovaginalkanal noch nicht offen in den Sinus ein. Er ist nur durch einen soliden Sproß aus der Wand des Sinus mit ihm in Verbindung. Ein Lumen ist an dieser Stelle noch nicht vorhanden. Dorsolateral des Uterovaginalkanals finden sich Rudimente der Wolffschen Gänge und zwar im Bereich seiner Einmündung in den Sinus. Erst beim erwachsenen Tier erfolgt die Mündung der Urethra getrennt vom Introitus vaginae. Somit existiert bei der erwachsenen Maus kein Vestibulum mehr (REITTERER, 1891b, TAPFER, 1953).

MATERIAL und METHODEN

Tiermaterial

Zur Untersuchung wurden Mäusefoeten von Müttern des Albinomastammes NMRI verwendet. Weibliche Mäuse im Gewicht zwischen 35 und 40 g wurden Deckböcken zugesetzt. Der Tag des erfolgreichen Deckversuches wurde als der erste Tag der Trächtigkeit gerechnet = 1. Tag post copulationem - p.c. Alle zur Untersuchung gelangten Foeten wurden am 19. Tag p.c. entnommen.

Behandlung

Die Behandlung erfolgte durch tägliche subcutane Injektionen vom 10. Tag p.c. bis zum 18. Tag p.c. einschließlich. Der Beginn lag somit vor dem Zeitpunkt der Gonadendifferenzierung der Foeten. Als Substanzen wurden als Antiandrogen Cyproteronacetat (1,2 α -Methylen-6-chlor- Δ^6 -17 α -hydroxy-progesteronacetat), als Androgen Methyltestosteron und als Östrogen Östradioldipropionat benutzt. Die Dosis pro Tier und Tag war in 0,1 ml Vehikel enthalten, wozu ein Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch 1 : 10 verwendet wurde. Zwei trächtigen Mäusen wurde nur eine entsprechende täglich Menge Vehikelsubstanz verabfolgt, um einen eigenen Einfluß des Lösungsmittels auf die Differenzierung des inneren Genitale der Foeten auszuschließen. Die Untersuchung dieser Tiere zeigte keine Abweichung von der Norm. Sie sind mit den Foeten der unbehandelten Muttertiere in der Gruppe I zusammengefaßt.

Einteilung der Gruppen

Die Einteilung der Gruppen ergibt sich aus der Tabelle I. Aus ihr geht die Zahl der untersuchten Foeten eines

Wurfes hervor. Sie ist nicht immer mit der Zahl der zur Verfügung gestandenen Tiere identisch. Die Höhe der Dosierung ergibt sich ebenfalls aus Tabelle I.

Präparation der Foeten und Auswertung

Die Foeten wurden am 19. Tag p.c. durch sectio caesarea aus den Uteri entnommen, gewogen und anschließend decapitiert, um die Durchdringung der Fixationslösung zu erleichtern und einer Autolyse vorzubeugen. Als Fixationsmittel wurde Bouinsches Gemisch verwendet, in das die so präparierten Foeten anschließend, mindestens drei Wochen lang, gelegt wurden.

Zur Erfassung des Descensusgrades wurde an den fixierten, in Nabelhöhe durchtrennten und exenterierten Foeten der maximale Abstand: caudaler Nierenpol - cranialer Gonadenpol mittels eines binokularen Lupenmikroskopes unter Zuhilfenahme eines Okularmikrometers ermittelt. Da die Messung am fixierten Präparat erfolgte, entsprechen die Werte nicht exakt den in vivo bestehenden Verhältnissen.

Anschließend wurden die Foeten in hartem Paraffin (56°C) eingebettet und in Serienschnitten histologisch aufgearbeitet. Die Dicke der einzelnen Schnitte betrug 5 my. Jeder 5. Schnitt wurde verwendet. Die Länge und Breite des Conus inguinalis wurde teils durch Zählung der Schnitte, teils durch Ausmessung mittels eines Okularmikrometers in einem binokularen Mikroskop bei ca. 100-facher Vergrößerung bestimmt. Alle Präparate wurden nach einheitlichem Schema mit Hämatoxilin und Eosin gefärbt.

Tabelle I

Gruppe	Muttertier Nr.	Substanz u. Dosis	untersuchte Foeten	
			♂	♀
I	01	Kontrollen	1	2
	02		3	1
	03		2	2
	04		1	1
II	11	Cyproteronacetat 10 mg/d 10.-18. Tag p.c.	4	1
	12		4	4
	13		-	2
	14		3	1
III	21	Methyltestosteron 1 mg/d 10.-18. Tag p.c.	1	3
	22		5	3
	23		-	2
	24		1	2
	25		1	1
IV	31	Östradioldipropionat 5 mg/d 10.-18. Tag p.c.	1	-
	32		2	-
	33		2	3
	34		1	2
	35		3	-
	36		3	-
	37		-	2
	38		1	1

Bei dem hier benutzten Antiandrogen handelt es sich um ein Steroid, um das 1,2 α -Methylen-6-chlor- Δ^6 -17 α -hydroxyprogesteronacetat, durch das bisher sämtliche in ihrer Morphologie oder Funktion von der Anwesenheit des Testosterons abhängigen Vorgänge beeinflusst werden konnten (JUNKMANN & NEUMANN, 1964; NEUMANN & ELGER, 1966; NEUMANN, 1966; NEUMANN et al., 1965, 1966, 1968; NEUMANN & von BERSWORDT-WALLRABE, 1966; STEINBECK et al., 1967; WIECHERT et al., 1967; ELGER, 1966). Der Wirkungsmechanismus dieser Substanz wurde verschieden interpretiert; während NEUMANN et al. (1967) einen kompetitiven Antagonismus an den Rezeptoren der abhängigen Organe in Erwägung zogen, diskutierten HOFFMANN & BREUER (1968) einen "mixed type" des

Antagonismus (kompetitiv und nicht kompetitiv).

Neben der ausgesprochenen antiandrogenen Wirkung dieser Verbindung bestehen auch starke gestagene Eigenschaften und corticoid-ähnliche Wirkungen (DOMENICO & NEUMANN, 1967). NEUMANN (1968) berichtet von einer ACTH- Hemmung bei längerer Applikation bei Ratten mit der Folge einer Nebennierenatrophie. Als Ursache für den antiandrogenen Effekt wäre zusätzlich an eine Sekretionshemmung der Hypophyse zu denken. Nach Untersuchungen von RAYNAUD & FRILLEY (1947b, 1949b, c) an Mäusen war bei 18 Tage alten Foeten nach intrauteriner Zerstörung der Hypophyse am 12. Tag p.c. weder bei Männchen noch bei Weibchen eine Hemmung der Sexualdifferenzierung zu beobachten. Somit dürfte eine Wirkung des Cyproteronacetats über eine Sekretionshemmung der Hypophyse nicht gegeben sein.

ERGEBNISSE

Gruppe I, Kontrollen

In dieser Gruppe befinden sich 7 männliche und 7 weibliche Foeten aus 4 verschiedenen Würfen. Sie wurden am 19. Tag p.c. aus den Uteri entnommen und hatten ein durchschnittliches Gewicht von 1,16 g bzw. 1,19 g.

Männliche Foeten:

Bei der markoskopischen Untersuchung der fixierten Foeten zeigen sich alle regelrecht männlich entwickelt. Anzeichen von Anomalien oder einer spontanen Intersexualität sind nicht vorhanden. Die Hoden sind in die untere Bauchhöhle descendiert und schmiegen sich eng an die Harnblase an (Abb. 8 a). Der Abstand: caudaler Nierenpol - cranialer Hodenpol beträgt im Mittel links 1,7 mm, rechts - wegen der höherliegenden Niere - 1,9 mm. Kopf und Schwanz des Nebenhodens markieren sich deutlich. Bei der binokularen Betrachtung durch ein Lupenmikroskop läßt sich als kleinste Bauchwandvorstülpung bei einigen Foeten der Conus inguinalis erkennen (Abb. 5 b).

Die histologische Auswertung der Serienschnitte ergibt ebenfalls, daß alle Organe des inneren Genitale normal männlich differenziert sind. An den Gonaden, die bereits zum überwiegenden Teil aus Keimgewebe bestehen, den Gonodukten und accessorischen Geschlechtsdrüsen finden sich keine Zeichen einer Abnormalität. Im Bereich des Nebenhodenkopfes und im Mesogenitale des aufsteigenden Teils des Ductus deferens persistieren bei der Mehrzahl der Foeten noch wenige zusammengeballte, eosinophile Zellen, als Rudimente der Müllerschen Gänge. Zwischen den distalen Enden der Vasa deferentia liegen allerdings immer Rudimente der Müllerschen Gänge, die streckenweise kommunizieren und ein Lumen bilden. Der

so entstandene Uterus masculinus läuft dann in zwei verschlossenen Zellsträngen (Cordons sinusaires) auf die Wand des Sinus urogenitalis zu oder auch in Richtung der Duct. ejaculatorii, die mit einem offenen Lumen auf dem Colliculus seminalis in den Sinus einmünden (Abb. 3 a). Die Gubernacula sind ausnahmslos kräftig entwickelt. Der Conus inguinalis besitzt einen ca. 50 my starken äußeren Muskelmantel. Er ist an der Basis deutlich zweischichtig und zwar stammen die inneren mehr ringförmig laufenden Fasern vom Musculus internus, die äußeren, mehr mit der Achse des Conus laufenden Fasern vom Musculus transversus abdominis. Nur an den an der Basis des Conus einstrahlenden Fasern läßt sich eine Querstreifung nachweisen (Abb. 10 a). Die Länge des Conus schwankt zwischen 400 und 700 my (Durchschnitt 540 my), sein Durchmesser an der Basis zwischen 150 und 350 my (Durchschnitt 285 my). Von seiner medialen Seite zieht sich als Band über seine Spitze hin die ehemalige Plica inguinalis, die sich an das den Ductus deferens einschließende Meso anheftet. Dieses Ligament ist wegen des erfolgten Descensus relativ kurz. Es enthält keine Muskelfasern, sondern besteht aus hellem embryonalem Bindegewebe, genau wie auch das Zentrum des Conus inguinalis (Abb. 10 a).

Weibliche Foeten:

Die Ovarien weisen bei der makroskopischen Betrachtung weder in ihrer Form noch in Bezug auf ihre Lage Besonderheiten auf. Sie liegen entweder nahe des lateralen Nierenrandes am unteren Nierenpol oder aber sind sogar vom unteren Nierenpol verdeckt. Da die rechte Niere etwas höher liegt als die linke ist somit auch das rechte Ovar etwas höher gelegen. Die Uterushörner ziehen an der hinteren Wand der Bauchhöhle entlang bis dorsal der Harnblase, wo sie sich vereinen (Abb. 9 a).

Mikroskopisch lassen sich keine Anomalien feststellen. Ovarien und Gonodukte sind alle typisch weiblich ausgebildet. Rudimente der Wolffschen Gänge finden sich noch im Mesogenitale und im dorsolateralen Abschnitt des Genitalstranges. Sie besitzen jedoch nur selten ein klares Lumen und lassen sich nur über wenige Schnitte verfolgen. Der Uterovaginalkanal geht bei keinem Tier offen in die Urethra ein. Er ist an seinem distalen Ende, an dem er sich wieder in zwei Gänge teilt, durch Epithelstränge verschlossen, die dorsal der Urethra laufen und schließlich vereint - als cordon vaginal - in deren Epithel übergehen. Diese dorsale Epithelverdickung läßt sich weit entlang der Sinuswand verfolgen.

Die Gubernacula der weiblichen Foeten zeigen sich am 19. Tag p.c. deutlich schwächer entwickelt als die der Männchen. Der Conus besitzt eine durchschnittliche Länge von 200 my; sein Durchmesser beträgt im Mittel 195 my, so daß Länge und Breite etwa gleich sind. Seine Form ist als halbeiförmig zu bezeichnen. Immer finden sich Muskelfasern im Conus, die jedoch so ungeordnet sind, daß das Mesenchym nicht so klar abgegrenzt werden kann, wie bei normalen Männchen (Abb. 11 a), z.T. verlaufen sie auch in angedeuteter konzentrischer Anordnung. Doch liegt bei keinem Foeten eine echte, das Mesenchym umkleidende Muskulaturschicht vor, die sich objektiv bestimmen ließe. Eine Querstreifung konnte nicht beobachtet werden. Das Ligament heftet sich medial und mehr an der Basis an und ist sehr viel länger und gestreckter als bei männlichen Kontrollen.

Gruppe II, 10 mg Cyproteronacetat/d., 10. - 18. Tag p.c.

In dieser Gruppe wurden 11 männliche und 8 weibliche Foeten aus 4 verschiedenen Würfen untersucht. Die Männchen wogen bei der Entnahme aus dem Uterus am 19. Tag p.c. im Mittel 0,94 g, die Weibchen 0,86 g. Es wurden

10 gravide Muttertiere behandelt, von denen eins am 16. Tag p.c. starb. Die anderen hatten am 19. Tag p.c. ca. 50 % lebende Foeten in ihren Uteri. Die anderen 50 % waren resorbiert.

Männliche Foeten:

Bei allen Foeten dieser Gruppe sind die Hoden regelrecht descendiert und liegen eng der Harnblase an. Die Nebenhoden erscheinen nicht bei allen Foeten normal groß, zeigen jedoch sonst keine Besonderheiten (Abb. 8 b). Der mittlere Abstand: Nierenpol-Hoden beträgt links 1,3 mm, rechts 1,6 mm. Der durchschnittliche Abstand ist somit geringer als der männlicher Kontrollen, was jedoch wegen des offensichtlich erfolgten vollständigen Descensus testiculorum auf die geringere Größe der Foeten zurückzuführen sein dürfte, was sich ja auch im Gewicht deutlich abzeichnet.

Die Auswertung der histologischen Serienschnitte ergibt, daß die Hoden in ihrem Differenzierungsgrad männlichen Kontrollen entsprechen. Die Zahl der Anschnitte des Ductus epididymidis ist jedoch verringert (Abb. 12 b). Die Wolffschen Gänge zeigen bis zur Höhe des Genitalstranges weder ein verkleinertes Lumen noch lassen die Epithelien objektivierbare Veränderungen erkennen. Auch bei diesen Foeten finden sich - wie bei männlichen Kontrollen - regelmäßig Rudimente der Müllerschen Gänge im Nebenhodenkopf und im aufsteigenden Teil des Ductus deferens. Ganz im Vordergrund stehen Modifikationen im Bereich des Genitalstranges. Zwar sind Samenblasen in etwa normalem Entwicklungsstand vorhanden (nur beim Foeten 1944 sind sie so rudimentär, daß nur eine dorsale Ausbuchtung des Vas deferens als Andeutung vorhanden ist), doch ist die Ausbildung einer Prostata unterdrückt (Abb. 1). Nur selten finden sich vereinzelt rudimentäre Sprosse. Bei der Mehrzahl der Foeten sind die Rudimente der Müllerschen

Gänge, was die Größe ihrer Lumina und die Höhe ihres Verlaufes betrifft, nicht verändert; doch kommt es an ihrem Ende bei allen Foeten zu einer starken Entwicklung von dorsal der Urethra verlaufenden Epithelsträngen, die auf jeder Seite zusammen mit dem entsprechenden, ebenfalls durch Epithelien verschlossenen, Ductus ejaculatorius, in die Wand des Sinus urogenitalis eingehen. In diesem Bereich resultiert somit eine ausgeprägte Verweiblichung; denn durch das Verschließen der Wolffschen Gänge kommt es zu keiner offenen Einmündung in den Sinus. (Nur beim Foeten 3319 ist auf einer Seite andeutungsweise ein Lumen). Ein Colliculus seminalis fehlt immer. Das Epithel des Sinus ist proliferiert und durch die Epithelstränge an der dorsalen Seite, wie sonst bei weiblichen Foeten, verdickt; somit entspricht diese Formation einer sich entwickelnden Vagina. Bei drei Foeten (1943, 1949, 1955) kommt es je auf einer Seite, schon vor der Bildung der Epithelstränge zu einer Vereinigung des Wolffschen Ganges und des Müllerschen Ganges zu einem gemeinsamen Lumen, das nur wenig distal durch Epithelien verschlossen wird. Beim Foeten 1944 entsteht durch Kommunizierung beider Duct. ejaculatorii mit dem Lumen der vereinten Müllerschen Gänge ein riesiges Cavum, das weiter caudal dann durch Epithelien verschlossen wird. Sie laufen als dorsale Platte zum Sinus, teilen sich dann in zwei Stränge, verschmelzen wenig distal wieder und gewinnen Anschluß an die Epithelien des Sinus. Die daraus an der dorsalen Wand des Sinus resultierende Epithelverdickung läßt sich fast bis zum Phallus hin verfolgen. Cowpersche Drüsen, vergleichbar denen männlicher Kontrollen, sind vorhanden.

Die Gubernacula entsprechen in ihrem Aufbau und ihrer Form fast völlig den männlichen Kontrollen (Abb. 10 b). Allerdings ist die den Conus inguinalis umkleidende Muskelschicht nicht so stark ausgeprägt. Sie beträgt im Mittel nur 30 my; die Länge des Conus liegt bei 510 my, die Breite im Mittel bei 280 my. Mesenchym und Ligament

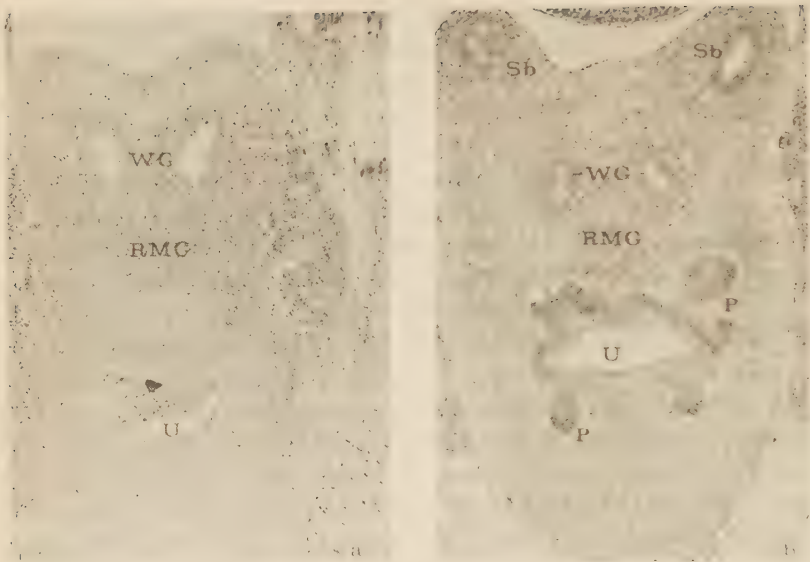


Abb. 1: Genitalstrang - Samenblasenregion

a) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Muttertier behandelt vom 10. - 18. Tag p.c. mit 10 mg Cyproteron-acetat/die.
Die dorsale Ausbauchung der Wolffschen Gänge (WG) stellt hier die einzige Andeutung von Samenblasen dar. Prostatasprosse fehlen.
RMG = Rudimente der Müllerschen Gänge.

b) männl. Kontrolle; Samenblasen (Sb), Wolffsche Gänge (WG), Rudimente der Müllerschen Gänge (RMG), Prostatasprosse (P) sind sämtlich vorhanden. U = Urethra.

zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Weibliche Foeten:

Ovarien und Gonodukte sind typisch weiblich differenziert, so daß sich bei der Betrachtung mit bloßem Auge keine Abweichung von der Norm feststellen läßt.

Mikroskopisch sind an Ovarien und Gonodukten ebenfalls Auffälligkeiten nicht zu beobachten. Lediglich bei zwei Foeten (1947 und 1958) finden sich in den Ovarien einer Seite gehäuft basophile Zellen, die teilweise die Struktur des Ovars an dieser Stelle aufheben (Abb. 2). Sowohl im Mesovarium als auch im Genitalstrang sind bei sämtlichen Foeten die Rudimente der Wolffschen Gänge leicht stimuliert. Sie lassen sich im Genitalstrang über eine größere Höhe verfolgen, als dies bei entsprechenden Foeten der Gruppe I der Fall ist. Am Genitalstrang und dem Sinus urogenitalis ist außer dem oben genannten keine Abweichung gegenüber der Norm zu beobachten.

Die Gubernacula sind ebenfalls typisch weiblich differenziert. Der Conus inguinalis besitzt eine durchschnittliche Länge von 230 my eine Breite von 200 my. Ligamente und Mesenchym entsprechen weiblichen Kontrollen (Abb. 11 b).



Abb. 2: Ovar.

Weibl. Foet, 19. Tag p.c.;
Muttertier behandelt vom
10. - 18. Tag p.c. mit
10 mg Cyproteronacetat/die.

In einer Hälfte des Ovars
finden sich hier gehäuft
basophile Zellen (bZ), so
daß die Struktur in diesem
Abschnitt verändert ist.

Müllerscher Gang (MG)
Wolffscher Gang (WG)
Mesonephrische Rudimente (MR).

Gruppe III, 1,0 mg Methyltestosteron/d., 10.-18. Tag p.c.

In dieser Gruppe wurden 9 männliche und 11 weibliche Foeten aus 5 Würfen untersucht. Die männlichen Foeten wogen bei der Entnahme aus den Uteri durchschnittlich 1,14 g, die weiblichen Foeten 1,07 g. Insgesamt wurden 9 gravide Muttertiere behandelt. Bei 4 von ihnen wurden am 19. Tag p.c. alle Foeten in stark mazeriertem Zustand gefunden, so daß sie für eine Untersuchung ausfielen. Bei den anderen war das Verhältnis: normal groß entwickelte zu toten Foeten etwa 1 : 2.

Männliche Foeten:

Die Untersuchung der fixierten Foeten zeigt makroskopisch keine wesentlichen Unterschiede zu den männlichen Kontrollen. Hoden und Nebenhoden sind in Form und Größe nicht objektivierbar verändert. Die Hoden sind in der Regel bis an die Harnblase descendiert (Abb. 8 c). Nur bei zwei Foeten (einmal links 1958/II und einmal rechts 1840) befinden sie sich nicht direkt an der Harnblase. Dazwischen liegt der Ductus deferens, der etwas vergrößert erscheint. Der Abstand: Niere - Hoden beträgt im Mittel links 1,6 mm und rechts 1,8 mm. Auch bei den Foeten dieser Gruppe läßt sich bei Lupenvergrößerung der Conus inguinalis als kleinste Bauchwandvorwölbung manchmal erkennen.

Mikroskopisch lassen sich sowohl an Hoden als auch Nebenhoden Abweichungen gegenüber männlichen Kontrollen nicht feststellen. Teilweise ist der Wolffsche Gang in seinen cranialen Abschnitten modifiziert. So ist er beim Foeten 1858 links teilweise cystisch aufgetrieben. Auch in dieser Gruppe persistieren im Bereich des Nebenhodenkopfes und des aufsteigenden Wolffschen Ganges sporadisch Rudimente der Müllerschen Gänge. Sie imponieren als kleine eosinophile Zellhaufen ohne Lumen. Eine Hypertrophie der Wolffschen Gänge läßt sich jedoch sonst nicht objektivieren. Deutlicher sind die Veränderungen der accessorischen Ge-

schlechtsdrüsen. Die Samenblasen sind in ihren cranialen Abschnitten teilweise umgebogen, was bei gleichaltrigen Kontrollen noch nicht der Fall ist. So sind dann auf Querschnitten je zwei Lumina zu sehen. Die Zahl der Prostatasprosse hat etwa um 30 % zugenommen (Abb. 13 c). Die Cowperschen Drüsen hingegen scheinen nicht modifiziert. Rudimente der Müllerschen Gänge im Bereich der Duct. ejakulatorii sind ausnahmslos vorhanden.

Die Gubernacula sind im Vergleich zu denen männlicher Kontrolltiere nur sehr wenig verändert. Die Länge beträgt im Durchschnitt 515 my, der Durchmesser an der Basis 315 my und der des das Mesenchym des Conus umkleidenden Muskulaturmantels 50 my. Somit ist der Conus inguinalis wenig kürzer und an der Basis leicht verdickt (siehe auch Tabelle II). In seiner Form entspricht er der männlicher Kontrollen. Das Mesenchym im Innern ist nicht verändert und auch am Ligament fallen keine Besonderheiten auf.

Weibliche Foeten:

Die makroskopische Untersuchung zeigt die Ovarien in normaler Position. An ihrem caudalen Pol, zuweilen auch lateral oder auf ihrer Oberfläche ist eine epididymis-ähnliche Struktur vorhanden, die dann in diesem Fall das Ovar verdeckt. Die Uterushörner ziehen an der Hinterwand der Abdominalhöhle in mediocaudaler Richtung, um sich dann dorsal der Harnblase zu vereinigen. Auf ihrer gesamten Strecke sind sie von einem etwa gleich starken Strang begleitet, der in demselben Meso liegt und der bei der Vereinigung der Uterushörner ebenfalls zusammen läuft (Abb. 9 c). Es handelt sich hierbei um den nicht der Regression verfallenen Wolffschen Gang.

Die histologischen Serienschnitte lassen die ausgeprägte Maskulinisierung der weiblichen Foeten im Bereich des inneren Genitale deutlich werden. Sämtliche Weibchen

dieser Gruppe besitzen neben ihrem weiblichen inneren Genitale einen gut ausgebildeten männlichen Genitaltrakt. Stets ist eine der Epididymis analoge Differenzierung des Mesonephros erfolgt, eine Regression der Wolffschen Gänge unterblieben und eine Differenzierung zu männlichen accessorischen Geschlechtsdrüsen eingetreten (Abb. 12 c, 13 f). Die bei sämtlichen Foeten entstandenen Duct. ejaculatorii münden auf einem Colliculus seminalis in die Urethra (Abb. 3 b). Vaginalstränge haben sich nicht differenziert, so daß die Müllerschen Gänge entweder zusammen mit den Wolffschen Gängen in die Urethra laufen, oder aber nach Bildung kurzer Epithelstümpfe blind enden. Eine Hemmung der Differenzierung der Ovarien ließ sich in keinem Fall beobachten. Beim Foeten (3331) sind die Müllerschen Gänge insofern modifiziert, als hier die Fusion in ihren caudalen Abschnitten fehlt. Sie sind auf dieser gesamten Strecke durch ein schmales Septum getrennt.

Die Gubernacula sind nicht wesentlich stärker ausgeprägt, als die entsprechender Kontrollen. Nur die Länge des Conus inguinalis ist mit durchschnittlich 245 μ vergrößert. Der Durchmesser an der Basis liegt im Mittel bei 210 μ . Muskelfasern sind regelmäßig vorhanden. Sie bilden jedoch keinen konzentrischen Ring, sondern liegen ungeordnet im Zentrum. Mesenchym und Ligament sind nicht verändert.

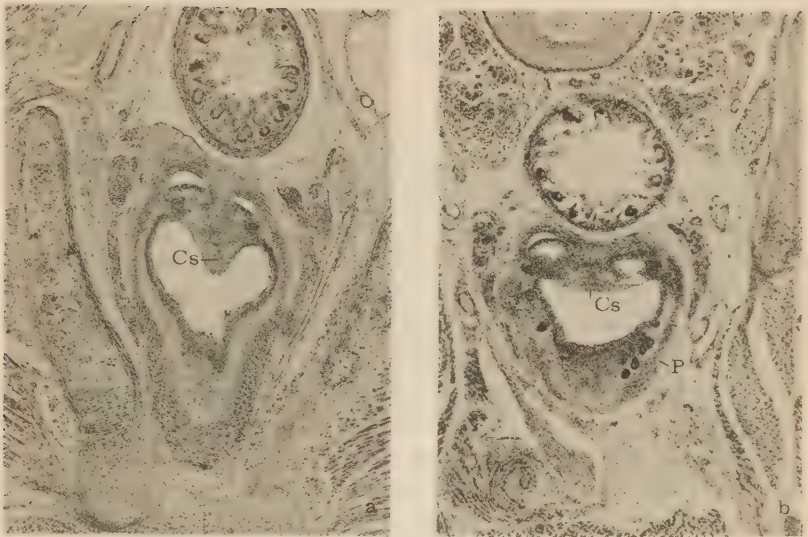


Abb. 3: Colliculus seminalis

- a) männl. Kontrolle, 19. Tag p.c. (Prostata hier nicht getroffen).
- b) gleichaltriges Weibchen, Muttertier vom 10. - 18. Tag p.c. mit 1 mg Methyltestosteron/d behandelt. Es resultieren ein Colliculus seminalis und eine Prostata (P).

Gruppe IV, 5,0 mg Östradioldipropionat/d., 10.-18. Tag p.c.

In dieser Gruppe wurden 13 männliche und 8 weibliche Foeten aus 8 verschiedenen Würfen untersucht. Das durchschnittliche Gewicht der männlichen Foeten betrug 1,02 g das der weiblichen 0,98 g. Keine der verabfolgten Substanzen wirkte derart toxisch wie das Östradioldipropionat. Von 20 behandelten Muttertieren starben zwei am 16. Tag p.c. Die Uteri von 10 Muttertieren enthielten am 19. Tag p.c. ausschließlich so stark resorbierte Foeten, daß nicht ein einziger verwendet werden konnte. Die 8 verbleibenden

Muttertiere enthielten zwischen 3 und 5, insgesamt nur 26 überlebende Foeten.

Männliche Foeten:

Die Betrachtung der fixierten Foeten zeigt eindrucksvoll die hemmende Wirkung des Östradioldipropionates auf den Descensus testiculorum. Bei keinem der untersuchten Foeten hat ein vollständiger beidseitiger Descensus stattgefunden. Die Hoden liegen in unnormaler hoher Position. Teilweise ist nur der rechte Hoden minimal descendiert, so daß dann beide in etwa gleich hoher Position liegen (4 x), teilweise liegen beide mehr oder weniger gehemmt in der Mitte zwischen Harnblase und Nieren (5 x), doch kommt es auch vor, daß sich nur der linke Hoden gering vom caudalen Nierenpol entfernt hat, während der rechte unmittelbar der Niere anliegt (2 x). Einmal liegen beide Hoden direkt an den caudalen Nierenpolen und einmal sind beide fast bis zur Harnblase descendiert, jedoch nicht völlig. Der durchschnittliche Abstand: Niere - Hoden beträgt links 0,3 mm und rechts 0,6 mm, was einen erfolgten Descensus links von 20 % und rechts von 35 % entspricht (Abb. 4 und 5). In ihrer Form und Größe sind die Keimdrüsen nicht auffällig modifiziert. Hingegen scheinen die Nebenhoden kleiner und nicht völlig differenziert. Ein Caput oder eine Cauda entsprechen nur selten denen von entsprechenden Kontrollen. Hingegen sind die Gonodukte offensichtlich verdickt.

Die histologischen Serienschnitte lassen jedoch die Hoden und Nebenhoden in ihrem Aufbau und Entwicklungsstand nicht verändert erscheinen. Bei allen Foeten dieser Gruppe sind Fallop'sche Tuben und Müllersche Gänge, vergleichbar denen weiblicher Kontrollen, oder sogar größer, entstanden. Sie bilden ein Cavum uteri, das wesentlich größer sein kann, als das normaler weiblicher Foeten (Abb. 13 d). Vaginalstränge haben sich an der dorsalen Seite des cranialen Sinus urogenitalis gebildet. Die

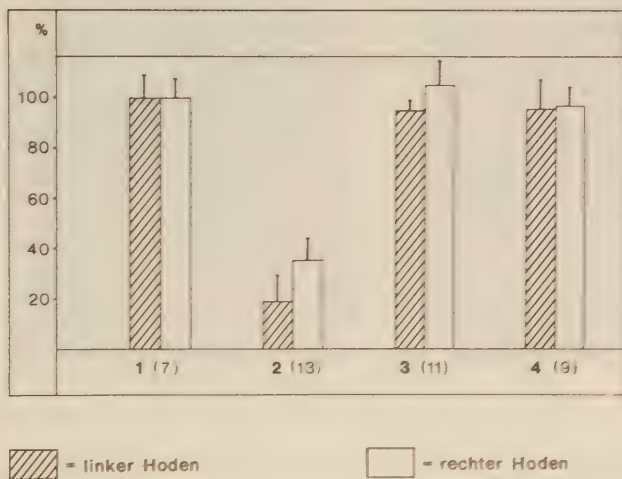


Abb. 4: Beeinflußbarkeit des Descensus testicularum
(Auswertung aus Tabelle II)

- 1 = Kontrollen = Ausgangswerte von 100%
- 2 = Östradioldipropionat
- 3 = Cyproteronacetat
- 4 = Methyltestosteron
- () Anzahl der jeweils untersuchten Foeten

Nur durch Östradioldipropionat (2) ist eine Hemmung des Descensus testicularum erzielt worden. Durch CpA (3) sowie Methyltestosteron (4) ließ sich keine signifikante Beeinflussung erreichen.

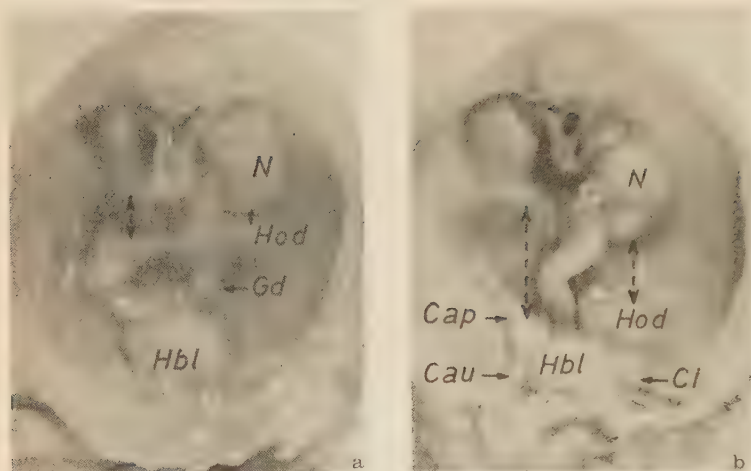


Abb. 5: Hemmung des Descensus testiculorum durch Östradioldipropionat

- a) männl. Foet; Behandlung des Muttertieres mit 5 mg Östradioldipropionat/die vom 10. - 18. Tag p.c.
Die Hoden liegen nicht regelrecht der Harnblase an, sondern befinden sich am unteren Nierenpol links und zwischen unterem Nierenpol und Harnblase rechts.
N = Niere, Hod = Hoden, Gd = Gonoduct, Hbl = Harnblase.
- b) männl. Kontrolle; beide Hoden sind normal descendiert und schmiegen sich eng der Harnblase an.
N = Niere, Hod = Hoden, Cap = Caput epididymidis, Cau = Cauda epididymidis, Hbl = Harnblase, Ci = Conus inguinalis

Wolffschen Gänge führen in ihrem cranialen Bereich relativ wenige Windungen aus; teilweise besitzen sie kein Lumen. Die Samenblasen sind stark verkürzt und lassen sich nur über ca. 100 my verfolgen bis sie mit

den Wolffschen Gängen zu Duct. ejaculatorii kommuniziert in die stark verweiblichte Urethra münden. Ein Colliculus seminalis ist bei keinem der Foeten vorhanden. Die Wand des Sinus urogenitalis ist stark proliferiert. Ebenso wie die Samenblasen sind auch die Prostata und die Cowperschen Drüsen in ihrer Entwicklung zurückgeblieben (Abb. 13 d).

Die Gubernacula erreichen bei keinem Tier die Ausmaße männlicher Kontrollen. Nur bei einem Foeten läßt sich überhaupt eine konzentrische Anordnung der Muskelfasern beobachten (Foet 3378). Sie sind zwar immer vorhanden, liegen jedoch ungeordnet im Mesenchym des Conus, der mit einer mittleren Länge von 245 my und einer mittleren Breite von 220 my die Maße weiblicher Kontrollen angenommen hat. Das Ligament ist ebenso wie bei den letzteren lang und gestreckt (Abb. 10 d).

Weibliche Foeten:

Alle Ovarien der Tiere dieser Gruppe befinden sich in unmittelbarer Nachbarschaft der caudalen Nierenpole. Sie sind nicht modifiziert. Makroskopisch fällt eine relativ hohe Vereinigung der Uteri auf. Sie sind jedoch nicht verdickt.

Histologisch sind an den Zellsträngen der Ovarien keine Abweichungen von der Norm festzustellen. Im Mesogenitale finden sich regelmäßig - wie auch bei normalen Weibchen dieses Alters - Rudimente des Mesonephros. Sie bilden beim Foeten 6018 einen regelrechten Wolffschen Gang, der dann allerdings nach sehr wenigen Schnitten abrupt endet. Die Fallop'schen Tuben und die Müllerschen Gänge sind hypertrophiert. Das Lumen des Uterus ist sehr unregelmäßig. Die Uterushörner vereinigen sich frühzeitig zum Corpus uteri. Das Epithel des Sinus urogenitalis ist stark proliferiert. Paradoxerweise finden sich in dieser Gruppe bei fast allen Tieren, in Höhe der Cordons

sinusuales, einige Prostatasporen (Abb. 6). Rudimente der Wolffschen Gänge sind im distalen Genitalstrang stets vorhanden. Sie laufen durch Epithelien verschlossen mit den Cordon sinuales der Müllerschen Gänge zusammen zur Wand des Sinus (Abb. 6).

Extrem gehemmt ist die Ausbildung der Gubernacula dieser Foeten. Teilweise ist die Differenzierung eines Conus inguinalis überhaupt unterblieben (Foeten 3381 links, 3391 rechts und 6018 rechts und links). Hier entspringt von der Bauchwand lediglich das Ligament (Abb. 11 d). In den meisten Fällen ist ein Conus als Abgang des Ligamentes nur angedeutet. Muskelfasern sind nur beim Foeten 3382 vorhanden. Somit imponieren die Coni mehr als mesenchymale Verdickung des Abganges des Ligamentum inguinale. Die Durchschnittswerte liegen mit 120 μ sowohl für die Länge als auch für die Breite am niedrigsten aller Gruppen.

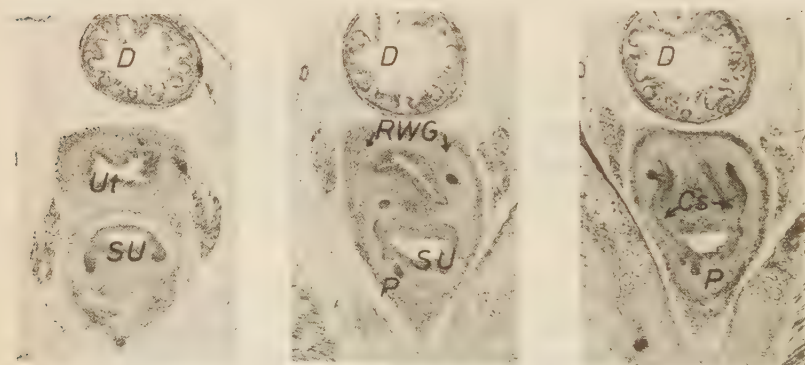


Abb. 6: Schnittfolge des Sinus urogenitalis

Weibl. Foet, 19. Tag p.c.; Muttertier behandelt vom 10. - 18. Tag p.c. mit 5 mg Östradioldipropionat/d. Wie bei der CpA-Gruppe kommt es auch hier zu einem Einmünden von aus Müllerschen und Wolffschen Gängen auslaufenden Epithelsträngen (Cordons sinuales) in den Sinus. Man beachte die Ausbildung von Prostatasporen. D = Darm, Ut = Uteruscavum, RWG = Rudimente der Wolffschen Gänge, Su = Sinus urogenitalis, Cs = Cordons sinuales, P = Prostataspore.

Tabelle II

Meßwerte der Gruppe I, Kontrollen

Foet Nr.	m. w.	Gew. in g	Abst.Niere-Hod. in mm		Conus inguinalis in my					
			li.	re.	Länge		Breite		Musk.	
					li.	re.	li.	re.	li.	re.
1965	♂	1,27	1,6	2,4	500	500	240	300	50	50
3335		1,02	1,7	2,0	500	425	300	150	50	50
3337		1,13	1,8	1,8	550	600	350	300	60	50
3339		1,22	1,7	1,8	475	400	250	200	50	30
3340		1,23	2,1	2,1	475	550	350	350	60	50
3342		1,21	1,7	1,9	700	700	270	330	40	60
3356		1,07	1,5	1,5	625	600	250	350	60	50
Ø Werte		1,16	1,7	1,9	540		285		50	
St.Abw.			±0,08	±0,11	± 25		± 17		± 2	

1964	♀	1,36	sämtliche		200	200	200	140	nur einzelne Muskel- fasern	
3338		1,20	Ovarien		200	200	200	220		
3341		1,11	lagen am		150	200	200	200		
3344		1,32	unteren		200	200	200	220		
3351		1,01	Nierenpol		240	180	200	200		
3363		1,10	oder höher		200	200	200	200		
3405		1,26			220	200	240	250		
Ø Werte					200		195			
St.Abw.		1,19			± 5		± 7			

Meßwerte der Gruppe II, 10 mg Cyproteronacetat, 10. - 18. Tag										

1943	♂	1,01	0,9	1,7	+				20 20 30 30 30 40 30 20 40 30 30	
1944		1,05	1,2	1,2	550	550	300	270		
1945		1,07	1,1	1,2	620	500	250	250		
1946		0,97	1,3	1,5	400	500	250	250		
1948		1,03	1,4	1,8	525	475	300	290		
1949		1,07	1,5	1,6	550	600	280	300		
1955		0,97	1,5	1,7	325	600	350	350		
1956		0,68	1,4	1,7	450	450	300	300		
1961		0,78	1,1	1,3	430	450	240	300		
3318		0,84	1,4	1,7	400	520	300	250		
3319	0,84	1,4	1,7	625	700	280	250			
Ø Werte		0,94	1,3	1,6	510		280		30	
St.Abw.			±0,05	±0,16	± 21		± 7		± 2	

1942	♀	1,07	sämtliche		225	175	240	200	nur einzelne Muskel- fasern	
1947		0,97	Ovarien		290	210	190	200		
1950		0,90	lagen am		200	200	200	200		
1952		0,90	unteren		240	250	200	200		
1953		0,86	Nierenpol		260	290	120	130		
1958		0,78	oder höher		250	225	190	190		
1959		0,72			250	225	190	200		
1962		0,68			225	275	200	200		
Ø Werte		0,86			230		200			
St.Abw.					± 8		± 7			

Meßwerte der Gruppe III, 1 mg Methyltestosteron, 10. - 18. Tag p.c.

Foet Nr.	m. w.	Gew. in g	Abst.Niere-Hod. in mm		Conus inguinalis in my				Musk.
			li.	re.	li.	re.	li.	re.	
1752/2	♂	1,26	1,8	1,8	350	300	350	200	50 50
1754		1,04	1,2	1,2	570	500	350	350	50 50
1839		1,10	1,3	2,1	475	500	370	300	50 50
1840		1,24	1,6	1,7	450	650	350	310	60 50
1843		1,14	1,9	1,8	500	600	300	300	50 50
1848/2		0,97	2,1	1,6	550	400	320	350	60 60
1856		1,26	2,1	2,2	550	525	350	350	50 60
1858/2		1,19	0,8	1,7	725	675	320	400	50 50
3409		1,04	1,8	2,4	460	500	350	250	50 60
Ø Werte		1,14	1,6	1,8	515		315		50
St.Abw.			±0,15	±0,12	± 25		± 11		± 1

1752/1	♀	1,10	ein Descensus		250	300	250	270	nur
1841		0,98	der Ovarien		200	250	250	220	einzelne
1842		1,17	wurde nicht		250	300	200	120	Muskel-
1845		1,05	beobachtet		150	150	200	220	fasern
1851/1		0,97			230	220	200	200	
1851/2		0,97			350	350	230	200	
1853		1,21			180	150	230	200	
1854/1		0,97			400	350	210	250	
1855		1,08			300	250	220	240	
1858/1		1,19			280	150	280	150	
3331		1,05			50	250	50	200	
Ø Werte		1,07			245		210		
St.Abw.					± 18		± 11		

Meßwerte der Gruppe IV, 5 mg Östradioldipropionat, 10.-18. Tag p.c.

1749	♂	0,82	0,1	1,0	150	200	150	200	
1749a		1,00	0,0	0,8	220	200	200	200	
3376		1,02	0,7	0,8	350	250	200	250	
3378		1,12	0,2	0,0	280	200	250	200	20
3380		1,02	0,3	0,0	300	350	180	300	nur einige
3383		1,08	1,1	1,0	110	400	150	190	Muskelfa-
3384		1,02	0,5	0,6	250	300	200	200	sern mit
3387/1		0,92	0,0	0,6	+				Ausnahme
3387/2		0,97	0,8	0,5	250	250	200	200	von Nr.3378
6014		1,08	0,0	0,6	+				
6015		1,08	0,0	1,0	250	250	250	350	
6016		1,08	0,0	1,0	250	200	200	160	
6020		1,14	0,0	0,0	250	250	200	200	
Ø Werte		1,02	0,3	0,6	245		220		
St.Abw.			±0,1	±0,11	± 14		± 10		

1749b	♀	1,00	ein Descensus		200	150	100	70	keine
1750		0,81	der Ovarien		+				Muskel-
1751		0,70	wurde nicht		190	190	120	190	faser
3381		1,08	beobachtet		-	200	-	200	
3382		1,11			180	100	280	280	
3390		0,80			120	130	120	170	
3391		1,02			200	-	150	-	
6018		0,80			-	-	-	-	
Ø Werte		0,98			120		120		
St.Abw.					± 22		± 26		

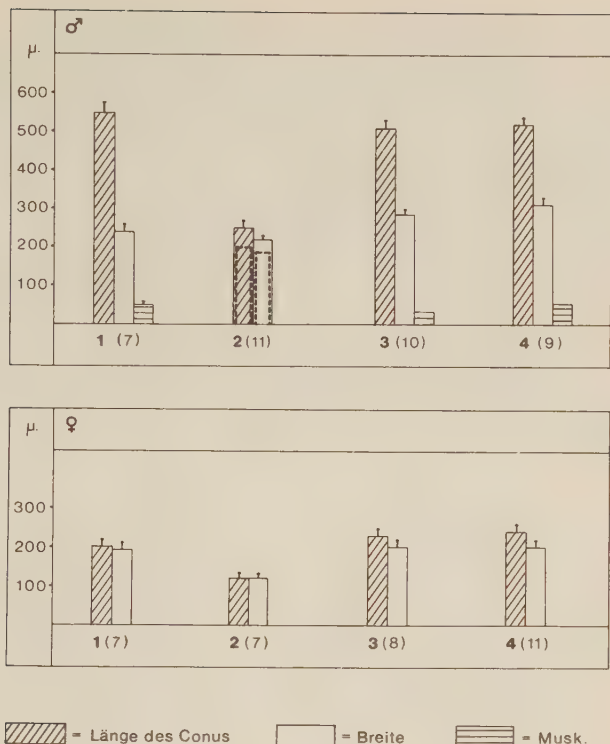


Abb. 7: Länge und Breite des Conus inguinalis, sowie Stärke seiner konzentrischen Muskelschicht der männlichen und weiblichen Foeten.

Anzahl der jeweils untersuchten Foeten = ()

- 1 = Kontrollen
- 2 = Östradioldipropionat
- 3 = Cyproteronacetat
- 4 = Methyltestosteron

Zum besseren Vergleich sind in 2 (oben) die Werte der weibl. Kontrollen gestrichelt eingezeichnet. - Bei sämtl. weibl. Gruppen entfällt die Ausbildung einer konzentrischen Muskelschicht (Musk); vergl. Tabelle II.

So wie sich nur durch Östradioldipropionat eine Hemmung des Descensus testiculorum erzielen läßt (Abb. 4), ist auch die Hemmung der Conusstrukturen nur durch diese Substanz zu erreichen. Selbst bei den weiblichen Foeten (2) kommt es noch zu einer signifikanten Hemmung gegenüber den weibl. Kontrollen.

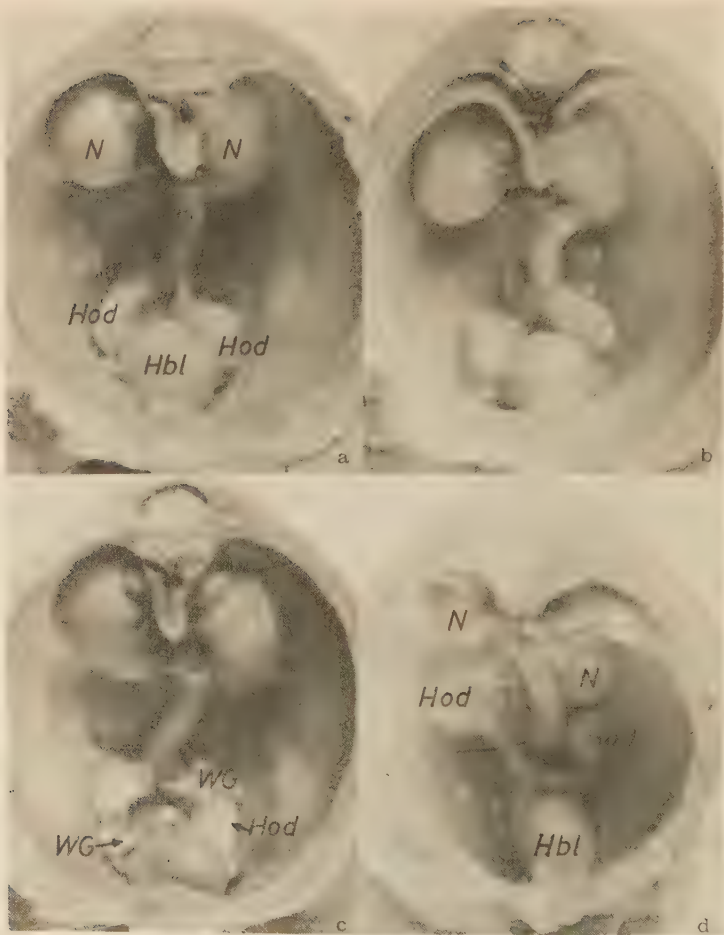


Abb. 8: Beeinflussbarkeit des Descensus testicularum
(makroskop. Befunde)

- a) männl. Kontrolle, 19. Tag p.c.; beide Hoden (Hod) sind regelrecht descendiert und schmiegen sich eng der Harnblase (Hbl) an. D = Darm
- b) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Behandlung des Muttertieres vom 10.-18. Tag p.c. mit 10 mg Cyproteronacetat/d; keine Änderung des Befundes.
- c) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Behandlung des Muttertieres vom 10.-18. Tag p.c. mit 1 mg Methyltestosteron/d; regelrecht descendierte Hoden, deutlich stimulierte Wolffsche Gänge (WG).
- d) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Behandlung des Muttertieres vom 10.-18. Tag p.c. mit 5 mg Östradioldipropionat/d. Beide Hoden sind nicht descendiert; sie liegen dicht unterhalb der Nierenpole.



Abb. 9: Makroskopische Veränderungen der weiblichen Foeten.

- a) Kontrolle; die Ovarien (Ov) liegen regelrecht am unteren Nierenpol (N), normal verlaufende Müllersche Gänge (MG).
- b) 19. Tag p.c.; Behandlung des Muttertieres vom 10.-18. Tag p.c. mit 10 mg Cyproteronacetat/d: keine Änderung des Befundes gegenüber a).
- c) 19. Tag p.c.; Behandlung des Muttertieres vom 10.-18. Tag p.c. mit 1 mg Methyltestosteron/d: die rechte Gonade scheint vergrößert; die Gonodukte enthalten jeweils zwei Gänge. Es resultiert kein Descensus ovarii.
- d) 19. Tag p.c.; Behandlung des Muttertieres vom 10.-18. Tag p.c. mit 5 mg Östradioldipropionat: im Vergleich zu a) fällt die frühe Vereinigung der Gonodukte auf.

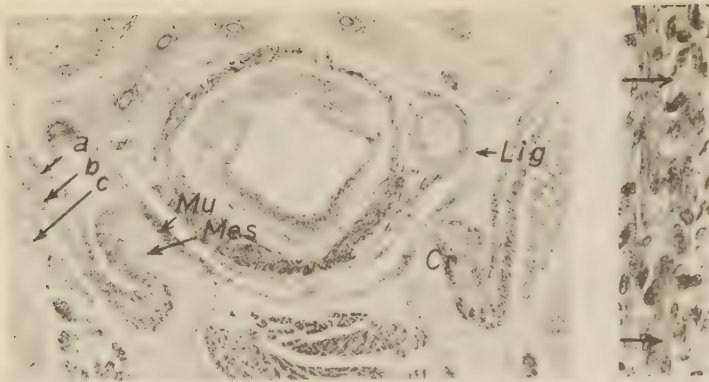
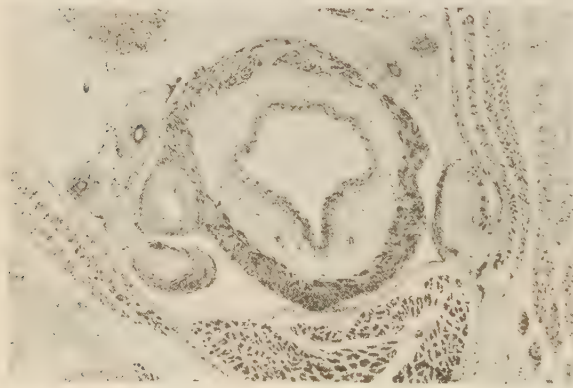
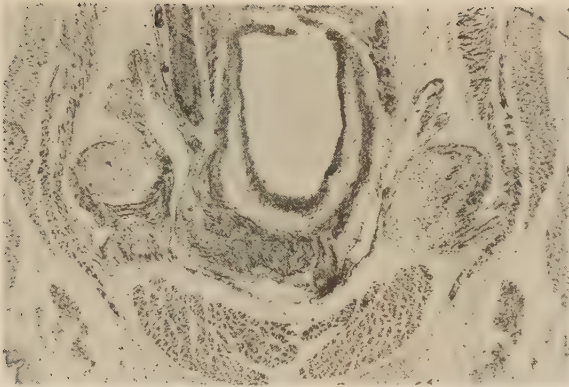


Abb. 10: Gubernaculum (Conus inguinalis)

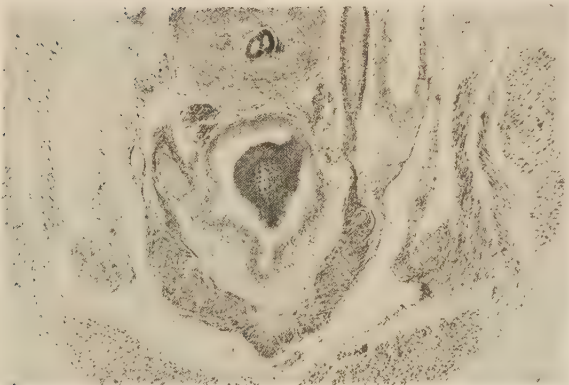
- a) männl. Kontrolle. In den Conus inguinalis (Ci) strahlen Fasern des M. transversus abdominis (a) und des M. obliquus internus (b) nicht aber des M. obliquus ext. (c) ein. - Von der Spitze des Conus läuft sein Ligament (Lig) zu den Gonodukten. - Der Conus selbst besteht in seinem Inneren aus Mesenchym (Mes), das von einer konzentrischen Muskelschicht (Mu) umgeben ist.
rechts: Ausschnittsvergrößerung der konzentrischen Muskulatur des Conus = Querstreifung der Fasern (Pfeil).



- b) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Muttertier vom 10.-18. Tag p.c. behandelt mit 10 mg Cyproteronacetat/d: keine Veränderung gegenüber a).



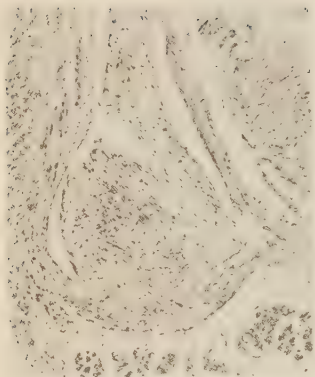
- c) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Muttertier vom 10.-18. Tag p.c. behandelt mit 1 mg Methyltestosteron/d: Muskelfasern und Mesenchym sind nicht beeinflusst. (Die Abbildung zeigt überdurchschnittlich gut entwickelte Coni inguinales).



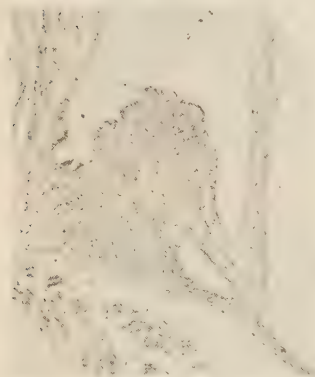
- d) männl. Foet, 19. Tag p.c.; Muttertier vom 10.-18. Tag p.c. mit 5 mg Östradioldipropionat/d behandelt: es resultieren stark atrophische Coni inguinales. Eine Muskelschicht ist nicht ausgebildet, die Ligamente sind gegenüber a) sehr viel langgestreckter.

Abb. 11: Conus inguinalis

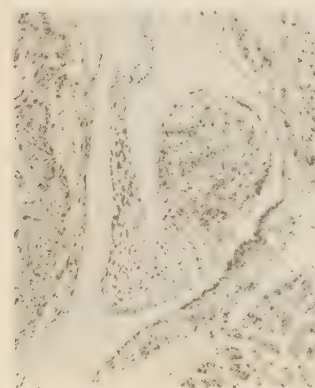
- a) weibl. Kontrolle, 19. Tag p.c.
einzelne Muskelfasern sind vor-
handen. Eine konzentrische An-
ordnung - wie bei f) - ist
nicht zu erkennen.



- b) weibl. Foet, 19. Tag p.c.;
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 10 mg
Cyproteronacetat/d: keine
Änderung des Befundes gegenüber
a).



- c) weibl. Foet, 19. Tag p.c.;
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 1 mg
Methyltestosteron/d. (Conus
hier quergetroffen): Befund
wie a).



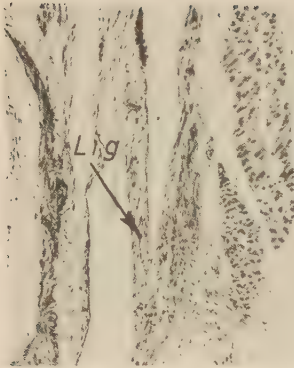
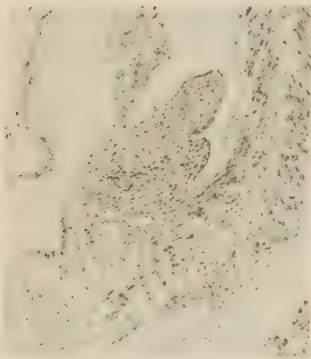
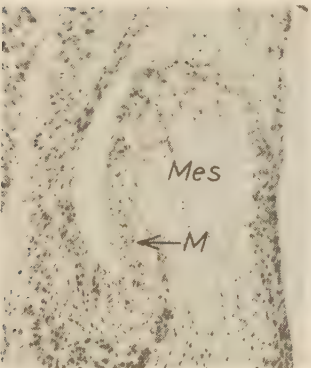


Abb. 11: Conus inguinalis

- d) weibl. Foet, 19. Tag p.c.
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 5 mg
Östradioldipropionat/d:
Ein Conus inguinalis fehlt
völlig. Lediglich das Liga-
ment (lig) ist vorhanden.



- e) männl. Foet, Behandlung
wie d):
Aspekt wie weibl. Kontrolle
(a).



- f) männl. Kontrolle, Querschnitt.
Einstrahlende Muskulatur (M),
die das zentrale Mesenchym
(Mes) umscheidet.

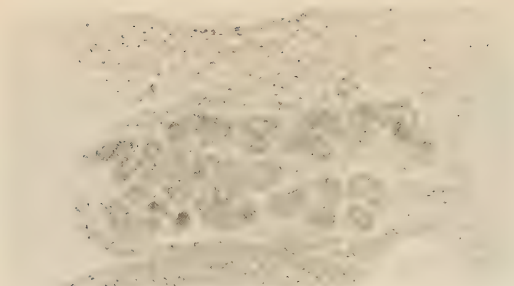


Abb. 12: Nebenhoden

- a) männliche Kontrolle, 19. Tag p.c.; Stelle der stärksten Entfaltung.



- b) männl. Foet, Muttertier behandelt vom 10.-18. Tag p.c. mit 10 mg Cyproteronacetat/die:
Die Querschnitte des Ductus epididymidis sind weniger zahlreich als bei a).



- c) weibl. Foet, Muttertier behandelt vom 10.-18. Tag p.c. mit 1 mg Methyltestosteron/die:
Es hat sich ein regelrechter "Nebenhoden" differenziert.
MG = Müllerscher Gang.

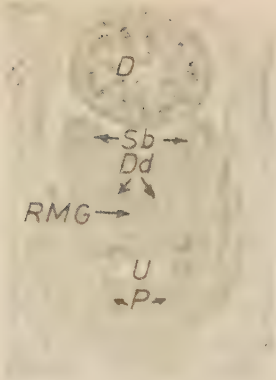
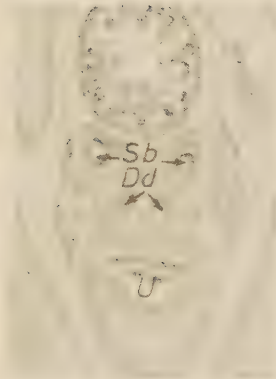
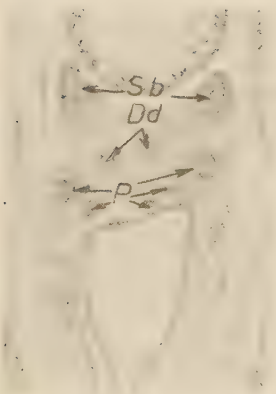


Abb. 13: Prostataregion

- a) männl. Kontrolle,
19. Tag p.c.:
Normale Entwicklung von
Samenblasen (Sb), Ducti
deferentes (Dd), Prostata
(P). D = Darm, RMG =
Rudimente der Müllerschen
Gänge, U = Urethra



- b) männl. Foet, 19. Tag p.c.:
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 10 mg
Cyproteronacetat/die:
Eine Prostata fehlt. Die
Rudimente der Müllerschen
Gänge sind auf diesem
Schnitt nicht getroffen.
Man beachte die weibliche
Form der Urethra.



- c) männl. Foet, 19. Tag p.c.:
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 1 mg
Methyltestosteron/die:
Die Zahl der Prostatasprosse
(hier ist nur der dorsale
Bereich getroffen) ist er-
höht. Die Rudimente der
Müllerschen Gänge sind auf
diesem Schnitt nicht ange-
schnitten, sonst jedoch
vorhanden.

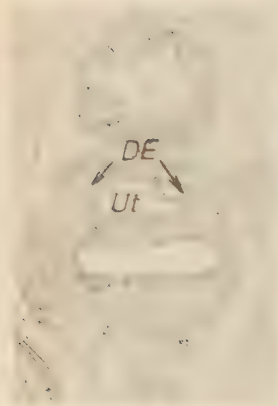
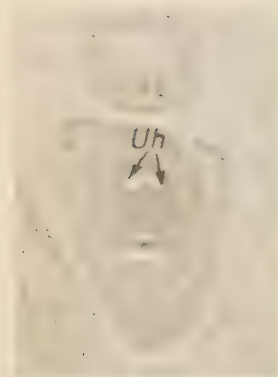
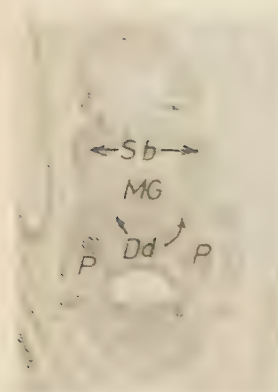


Abb. 13: Prostataregion

- d) männl. Foet, 19. Tag p.c.;
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 5 mg
Östradioldipropionat/die:
Ein relativ großes Cavum
uteri (U) ist entstanden,
die Prostataspresse sind
rudimentär.
DE = Duct. ejaculatorii



- e) weibliche Kontrolle,
19. Tag p.c.
Die beiden Uterushörner
sind noch nicht vereint.



- f) weibl. Foet, 19. Tag p.c.;
Muttertier behandelt vom
10.-18. Tag p.c. mit 1 mg
Methyltestosteron/die:
Es haben sich Samenblasen (Sb),
und eine Prostata (P) diffe-
renziert. Die Regression der
Wolffschen Gänge (Dd) ist
unterblieben. - Die Müller-
schen Gänge sind auf dieser
Höhe noch nicht vereint.

DISKUSSION

Um die Endokrinologie der embryonalen Entwicklung des Descensus testiculorum bei der Maus zu untersuchen, wurden Hormone (Methyltestosteron als Androgen, Östradioldipropionat als Östrogen) sowie ein Hormonantagonist (Cyproteronacetat - CPA - als Antiandrogen) eingesetzt, Substanzen, deren definierte biologische Aktivitäten gesichert sind. Teilweise wurden ähnliche Experimente schon früher von verschiedenen Autoren (s.u.) durchgeführt, einige mit denselben Substanzen. Die Ergebnisse dieser Arbeiten ließen jedoch speziell auf den Descensus testiculorum bezogen keinerlei quantitative Aussagen zu, so daß sie hier wiederholt werden mußten.

Die bekannten Manifestationen der o.g. Verbindungen am embryonalen Genitaltrakt konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. Somit liefern die erzielten Veränderungen gleichzeitig einen Anhalt dafür, daß in allen Fällen mit biologisch wirksamen Dosierungen gearbeitet wurde.

Durch die Behandlung mit CPA ließen sich die cranialen und dorsalen Abschnitte des Wolffschen Ganges (Nebenhoden und Einmündungsstelle in den Sinus urogenitalis), die posterioren Abschnitte der Müllerschen Gänge und die accessorischen Geschlechtsdrüsen beeinflussen. Dagegen zeigte sich der Descensus testiculorum sowie die Ausbildung der Gubernacula nicht verändert. Sie entsprechen bei beiden Geschlechtern fast vollständig den entsprechenden Kontrollen (siehe Abb. 10b).

Diese an der Maus durch CPA erzielten Befunde stimmen mit den an der Ratte (ELGER et al., 1971), am Kaninchen (ELGER, 1966) und am Hund (STEINBECK et al., 1970) erhaltenen Ergebnissen, nach denen der Descensus, die Regression der Müllerschen Gänge und die Differenzierung der Gonaden nicht mit einem Testosteronantagonisten zu

beeinflussen sind, überein.

Inwieweit bei vorliegenden Ergebnissen die etwas geringere Ausbildung der äußeren Muskelschicht des Conus inguinalis eine durch CPA oder durch das niedrigere Gewicht der Foeten bedingte Erscheinung ist, kann letztlich nicht entschieden werden. Da jedoch weder CPA noch Methyltestosteron auf die Conusmuskulatur einen Effekt haben, ist eine Interpretation im Sinne anaboler oder kataboler Vorgänge wenig wahrscheinlich. Wegen des Ausbleibens einer Stimulierung bei den weiblichen Foeten unter Methyltestosteron ist eine Androgenabhängigkeit der Conusmuskulatur sowieso generell in Zweifel zu ziehen.

Eine fast völlige Hemmung der Ausbildung der Wolffschen Gänge, wie sie nach CPA - Behandlung an männlichen Kaninchen- (ELGER, 1966) und Hundefoeten (STEINBECK et al., 1970) auftrat, ließ sich bei den hier untersuchten männlichen Foeten der Maus ebensowenig erzielen wie bei denen der Ratte (JOST, 1968; FORSBERG et al., 1968). Zur Frage der Androgenabhängigkeit der Wolffschen Gänge ist in diesem Zusammenhang ein Befund an androgenisierten weiblichen Rattenfoeten interessant. Hierbei unterdrückte die Behandlung mit CPA die sonst durch Methyltestosteron induzierte Ausbildung der Wolffschen Gänge (ELGER et al., 1970).

Ob nun als Ursache für die Ausdifferenzierung der Wolffschen Gänge trotz CPA - Behandlung eine zu niedrige Wirkstoffkonzentration am Erfolgsorgan oder eventuell, wie von ELGER bei der Ratte diskutiert, ein Unterschied zwischen dem für die Stabilisierung des Wolffschen Ganges verantwortlichen Androgen und dem zugeführten synthetischen besteht, kann bis jetzt nicht entschieden werden.

Ebenso wie die Ergebnisse der Cyproteronacetatgruppe schließen die der Methyltestosterongruppe eine Androgenabhängigkeit des Descensus testicularum aus. Denn trotz nachgewiesener androgener Wirkungen - bei den weiblichen Foeten hat sich neben dem weiblichen ein völlig männlicher Genitaltrakt differenziert - resultiere kein Descensus ovarii (siehe Abb. 9c) und keine Stimulierung der Gubernacula (Abb. 10c). Diese Ergebnisse werden durch Experimente von RAYNAUD (1937, 1957) mit Testosteron bzw. Testosteronpropionat, die hier zur quantitativen Auswertung - allerdings mit Methyltestosteron - wiederholt wurden, bestätigt.

Sie stehen jedoch in Bezug auf den Descensus mit den von DANTSCHAKOFF (1937) am Meerschweinchen und mit den von JOST (1946/47 II) am Kaninchen beobachteten Befunden im Widerspruch. Beide fanden nach Androgenapplikation an die Muttertiere bei den weiblichen Foeten einen teilweisen Descensus der Ovarien und eine Hypertrophie der Gubernacula vor.

Eine eindeutige Klärung dieser speziesabhängigen Reaktionsweisen ist bis heute nicht gelungen, zumal auch in den genannten Arbeiten das Problem der Dosisabhängigkeit nicht untersucht wurde und auch quantitative Angaben fehlen. JOST (1947 a, b) führte bei männlichen Kaninchenfoeten eine intrauterine Kastration durch, wonach er stets eine komplette weibliche Entwicklung sämtlicher noch vorhandener Genitalstrukturen beobachtete. Nach zusätzlicher Androgenbehandlung war jedoch ein Uterus neben stimulierten männlichen Geschlechtswegen vorhanden. Diese beobachtete Unfähigkeit der zugeführten Androgene, die biologische Aktivität des foetalen Hodens zu substituieren, führte JOST (1965) zu der Theorie der Existenz eines zweiten, im foetalen Hoden produzierten, männlichen Sexualhormons, das er als "Faktor X" bezeichnete.

Nach dieser Theorie entwickeln sich - unabhängig vom Geschlecht - beim Fehlen von männlichem Sexualhormon stets weibliche Genitalorgane, während für die Differenzierung männlicher Strukturen des inneren und äußeren Genitale zwei "androgene", d.h. im Hoden produzierte Hormone, auf das indifferente Gewebe einwirken müssen. Hierbei verhalten sich jedoch die einzelnen Strukturen des männlichen Genitaltraktes durchaus unterschiedlich.

Inzwischen ist es durch in vitro Versuche mit menschlichem foetalen Hodengewebe, das imstande war, die Müllerschen Gänge bei Rattenfoeten zu unterdrücken, gelungen, die Existenz des Faktors X auch beim Menschen zu belegen (JOSSO, 1971).

Die von JOST postulierte Abhängigkeit der Regression der Müllerschen Gänge vom Faktor X des foetalen Hodens, kann nach den eigenen Experimenten mit CPA und Methyltestosteron auch auf den Descensus testicularum bezogen werden. Denn wenn weder zugeführtes Testosteron noch ein Testosteronblocker diesen Vorgang beeinflussen können, ist als Ursache hierfür der Faktor X in Betracht zu ziehen. Inwieweit dabei noch geschlechtsgebundene genetische Faktoren eine Rolle spielen, muß dahingestellt werden.

Daß der Descensus testicularum überhaupt hormonell abhängig ist, belegen die Versuchsergebnisse mit Östrogenen (Abb. 18 d). Hierbei zeigte sich nicht nur eine Hemmung des Descensus und eine Atrophie der Gubernacula bei den Männchen (Abb. 10d) sondern sogar noch eine Atrophie der normalerweise schon unterentwickelten Gubernacula der Weibchen (Abb. 7). Außerdem persistieren die Müllerschen Gänge bei den männlichen Foeten in voller Länge.

Diese Befunde sind mit den von RAYNAUD (1939, 1942 d, 1958) mit Östradioldipropionat an Mäusen und von GREENE, BURRIL und IVY (1939) an Ratten erhobenen völlig identisch. Ob hierbei eine Störung der endokrinen Hodenfunktion oder ein Angriff am Erfolgsorgan erfolgt, bleibt offen. Jedenfalls haben Östrogene keine antiandrogene Wirkung im Sinne des kompetitiven Antagonisten CPA.

Die Hemmung durch Östrogene gerade von Strukturen, die durch einen Testosteronblocker nicht zu beeinflussen sind, deutet auf einen Antagonismus zwischen dem Faktor X und Östrogen wirksamen Substanzen. Daß Östrogene keine Gegenspieler des Testosterons sind, konnte durch simultane Behandlung gravider Mäuse mit Testosteronpropionat und Östradioldipropionat durch RAYNAUD schon 1940 nachgewiesen werden: Die Foeten beider Geschlechter hatten gut entwickelte Wolffsche Gänge.

Die beobachtete Seitenverschiedenheit der Hemmung des Descensus testicularum läßt sich nur schwer interpretieren. Bei der Untersuchung von Foeten fallen relativ oft Seiten-

unterschiede paarig angelegter Organe auf. GREENE, BURRIL und IVY (1939) fanden unter dem Einfluss von Androgenen nur den linken Wolffschen Gang bei weiblichen Rattenfoeten stabilisiert. ELGER et al. (1968) berichten, dass allgemein bei Versuchen mit Antiandrogenen bei einseitiger Destabilisierung stets der rechte Wolffsche Gang betroffen ist.

Der Androgenbedarf scheint daher für den rechten Wolffschen Gang höher als für den linken zu sein. Bei der Hemmung des Descensus lässt sich offensichtlich der rechte Hoden schwerer beeinflussen.

Die in allen Gruppen mit einer Hormombehandlung mehr oder minder ausgeprägte Reduktion von Körpergewicht und -länge dürfte nicht als spezifischer Effekt anzusehen sein, da er bei allen Hormongruppen auftritt.

Wie bereits oben angeführt, ist die Existenz des Faktor X inzwischen auch beim Menschen nachgewiesen. Tatsächlich wird ja durch das divergierende Verhalten von Descensus und der übrigen Ausprägung von männlichen Sexualmerkmalen bei verschiedenen Störungen der embryonalen Sexualentwicklung die Gültigkeit der "X - Faktor - Theorie des Descensus testiculorum" auch beim Menschen bestätigt.

Das eindrucksvollste Beispiel ist in diesem Zusammenhang die sogenannte "testikuläre Feminisierung". Bei dieser Störung sind eine völlige äußere Feminisierung gekoppelt mit einer normalen Differenzierung der Gonaden zu Hoden, einer Remission der Müllerschen Gänge (Uterus fehlt!) und einem zumindest weitgehend normalen Descensus. Da ein Skrotum fehlt, führt der meist als Leistenbruch verkannte Descensus in vielen Fällen überhaupt erst zur Erkennung des Krankheitsbildes. Die testikuläre Feminisierung wird heute als "generalisierte Nichtansprechbarkeit der Gewebe des Organismus gegenüber den androgenen Hormonen, die die Testikel in normaler Weise produzieren" interpretiert (zitiert nach BIERICH, 1971), ohne daß völlig klar wäre, an welcher Stelle der Wirkungskette der genetische Defekt zum Tragen kommt.

Interessant ist in dieser Beziehung auch das Erscheinungsbild der meisten Klinefelter-Patienten, bei denen ebenfalls trotz deutlichen "Androgendefizits" (OVERZIER, 1966) der Descensus der funktionell insuffizienten Hoden wohl fast immer normal verläuft.

Umgekehrt ist ein Descensus ovarii, z.B. beim congenitalen weiblichen adrenogenitalem Syndrom trotz manifester Androgenproduktion der Nebennierenrinde auch dann nie beschrieben worden (nach Wissen des Autors), wenn in schwersten Fällen eine Fusion der Labia maiora zu einem Skrotum erfolgt ist.

Der durch vorliegende Ergebnisse belegte, offensichtlich fehlende Zusammenhang zwischen Androgen und Descensus testiculorum drängt - auf den Menschen bezogen - die Frage nach Sinn und Grundlage von Therapiemaßnahmen bei nicht erfolgtem Descensus auf, die darauf beruhen, die endogene Androgenproduktion durch Choriongonadotropin zu stimulieren, bzw. androgene Hormone direkt zuzuführen, wie zum Teil in gängigen Lehrbüchern als Therapie dieser Störung angegeben wird (KUSCHINSKY, 1970, Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung; BLUNCK, 1971, in Kinderheilkunde, herausgegeben von G.-A. von Harnack; MANUAL der DIAGNOSTIK und THERAPIE, herausgegeben von Sharp & Dohme GmbH, München, 1969).

Die inzwischen fundierte und gesicherte X-Faktor-Theorie sollte heute zur Überprüfung obiger therapeutischer Maßnahmen genügend Anlaß bieten, noch dazu, wenn man sich vor Augen hält, daß nach Angaben von A. STURM jr. (1969) diese Störung bei 1 - 10 % der männlichen Neugeborenen vorliegt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die hormonelle Abhängigkeit des Descensus testiculorum bei der Maus durch Applikation zweier Hormone, Methyltestosteron und Östradioldipropionat, und eines Hormonantagonisten, Cyproteronacetat, an gravide Muttertiere mit nachfolgender makroskopischer und mikroskopischer Untersuchung der Foeten geprüft.

Die exogene Zufuhr des Androgens bzw. des Androgenantagonisten hatte keinerlei Einfluß auf den Descensus testiculorum und der damit zusammenhängenden Strukturen, während die Applikation des Östrogens eine massive Hemmung dieser Vorgänge bewirkte.

Die Interpretation vorliegender Ergebnisse geht von der Existenz zweier, im männlichen fetalen Hoden produzierter, Substanzen aus, als deren zweite und für den Vorgang der Hodenwanderung verantwortliche der von A. JOST für die Regression der Müllerschen Gänge und von W. ELGER für den Descensus testiculorum postulierte Faktor X angesehen wird.

Angesichts des inzwischen erfolgten Nachweises dieses Faktors auch beim Menschen, wird die Frage nach Sinn und Grundlage von Therapiemaßnahmen erörtert, die teils direkt teils indirekt den Androgenspiegel bei Knaben mit einem Hodenhochstand zu erhöhen trachten.

LITERATUR

- BIERICH, J.R.: Intersexualität. In: Harnack von, G.-A. (ed.): Kinderheilkunde. Springer-Verlag Berlin, S. 139; 1971
- BISSONNETTE, T.H.: The Development of the Reproductive Ducts and Canals in the Free-Martin with Comparison of the Normal. *Amer. J. Anat.* 33, 267; 1924
- BLUNCK, W.: Hypogonadismus. In: Harnack von, G.-A. (ed.): Kinderheilkunde. Springer-Verlag Berlin, S. 137; 1971
- BROEK van den, A.J.P.: Das Urogenitalsystem (Gonaden und Ausführungsgänge). In: Bolk, L., Göpert, E., Kallius, E., Lubosch, W. (eds.): Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, Bd. VI, Verlag Urban & Schwarzenberg, S. 110 ff; 1933
- BUBENIK, A.B.: Geweihe und ihre biologische Funktion. *Naturwiss. u. Med.* 36, 33 ff; 1971
- BÜHLER, A.: Bandapparat der Keimdrüsen und Ableitungswege. Descensus der Keimdrüsen. In: Hertwig, O. (ed.): Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere, Bd. III, Verlag von Gustav Fischer, Jena, S. 806 ff; 1906
- CIARA, M.: Die Lageveränderungen der Keimdrüsen. In: Entwicklungsgeschichte des Menschen, VEB Georg Thieme, Leipzig, S. 369-372; 1966
- DANTSCHAKOFF, V.: Stoffliche Werkzeuge in männlicher Histogenese. In: Der Aufbau des Geschlechts beim höheren Wirbeltier, Verlag von Gustav Fischer, Jena, S. 318 ff; 1941
- DOMENICO, A. und F. NEUMANN: Wirkung von antiandrogen wirksamen Steroiden auf die Funktion und Morphologie der Nebennieren von Ratten. 12. Symp. Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Wiesbaden; Springer-Verlag Berlin, S. 312-314; 1967
- ELGER, W.: Die Rolle der fetalen Androgene in der Sexualdifferenzierung des Kaninchen und ihre Abgrenzung gegen andere hormonale und somatische Faktoren durch Anwendung eines starken Antiandrogens. *Arch.Anat.micr. Morph.exp.* 55, 658-738; 1966

- ELGER, W., F. NEUMANN, H. STEINBECK, and J.D. HAHN: The significance of Hormones in Mammalian Sex Differentiation as Evidenced by Experiments with Synthetic Androgens and Anti-Androgen. 21. Mosbacher Koll. d. Ges. für biologische Chemie, Mammalian Reproduction, Mosbach, S. 34; 1970
- ELGER, W., F. NEUMANN, and R. von BERSWORDT-WALLRABE: The Influence of Androgen Antagonists and Progesterons on the Sex Differentiation of Different Mammalian Species. In: Hamburgh, M., and Barrington, E.J.W. (eds.): Hormones in Development, Appleton - Century - Croft, N.Y.; 1971
- ELGER, W., H. STEINBECK, B. CUPCEANCU, and F. NEUMANN: Influence of Methyltestosterone and Cyproteronacetate on Wolffian Duct Differentiation in Female Rat Foetuses. J. Endocr. 47, 417-422; 1970
- ELGER, W., H. STEINBECK und F. NEUMANN: Untersuchung zur gestörten und normalen Sexualdifferenzierung. 1968; unveröffentlicht
- FORSBERG, J.-G., D. JACOBSON, and A. NORGREN: Development of the Urogenital Tract in Male Offspring of Rats Injected During Pregnancy with a Substance with Anti-androgenic Properties (Cyproterone). Z.Anat.Entwickl.-Gesch. 126, 320-331; 1968
- GREENE, R.R., M.W. BURRIL, and A.C. IVY: Experimental Intersexuality: The Production of Femalized Male Rats by Antenatal Treatment with Estrogens. Science 88, 130; 1939
- GREENE, R.R., and A.C. IVY: The Experimental Production of Intersexuality in the Female Rat with Testosterone. Science 86, 200; 1937
- GROSSER, O.: Bänder und Descensus der Keimdrüsen. In: Biologie und Pathologie des Weibes, 2. Aufl. I, S. 699-704; 1944
- HAMADA, H., F. NEUMANN und K. JUNKMANN: Intrauterine anti-maskuline Beeinflussung von Rattenfoeten durch ein stark gestagen wirksames Steroid. Acta endocr. (Kbh.) 44, 380; 1963

- HOFFMANN, W. und H. BREUER: Acta endocr. (Kbh.) 57, 623; 1968
- HUMMEL, K.P., F.L. RICHARDSON, and E. FEKETE: Anatomy of the Laboratory Mouse. In: GREEN, E.L. (ed.): Biology of the Laboratory Mouse, McGraw-Hill Company, New York, p. 247 ff; 1966
- JOSSO, N.: Interspecific Character of the Müllerian - Inhibiting Substance: Action of the Human Fetal Testis, Ovary and Adrenal on the Fetal Rat Müllerian Duct in Organ Culture. J.C.E.M. 32, 404-409; 1971
- JOST, A.: Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin: II. Action des androgènes de synthèse sur l'histogenèse génitale. Arch.Anat.micr. Morph.exp. 36, 242-270; 1946/47
- : Sur les effets de la castration précoce de l'embryon male de Lapin. C.R.Soc. de Biol. 141, 126; 1947 a
 - : Sur les dérivés müllérien d'embryons de Lapin des deux sexes castrés à 21 jours. C.R.Soc.Biol. (Paris) 141, 135; 1947 b
 - : Gonadal Hormones in the Sex Differentiation of the Mammalian Fetus. In: DeHaan, R.L., and Ursprung, H. (eds.): Organogenesis, Holt, Rinehart and Winston Inc. New York; 1965
 - : Modalities in the Action of Androgens on the Fetus. In: Cassano, C., Finelstein, M., Klopfer, A., and Conti, C. (eds.): Trans. Third Meeting Int. Study Group for Steroid Hormones, Rome, Research on Steroids, Vol. III, Amsterdam, North-Holland Publishing Co., pp. 207-220; 1968
- JUNKMANN, K. und F. NEUMANN: Zum Wirkungsmechanismus von an Foeten antimasculin wirksamen Gestagenen. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 90, 139; 1964
- KELLER, K.: Über Geschlechtstransformation beim Säugetier. Betrachtungen über die Entstehung der Geschlechtsmißbildung beim unfruchtbaren Zwilling des Rindes. Wien. tierärztl. Mschr. 2, 193; 1922

- KELLER, K. und J. TANDLER: Über das Verhalten der Eihäute bei der Zwillingsfruchtigkeit des Rindes. Msch.Ver. Tierärztl.Oestr. 3, 513; 1916
- KLAATSCH, H.: Über den Descensus testiculorum. Morph. Jahrb. XVI, 590 ff; 1890
- KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 79; 1970
- LILLIE, F.R.: The Theorie of the Free-Martin. Science 43, 611; 1916
- : The Free-Martin, a Study of Action of the Sexhormones in the Foetal Life of Cattle. J.exp.Zool. 23, 371; 1917
- MANUAL der DIAGNOSTIK und THERAPIE, hrsgeg. von Sharp & Dohme GmbH, München bei Urban und Schwarzenberg, 1. Auflage, S. 1673; 1969
- NEUMANN, F.: Antagonismus von Testosteron und 1.2 alpha-Methylen-6-chlor-delta^{4.6}-pregnadien-17 alpha-ol-3.20-dion (Cyproteron) an den die Gonadotropinsekretion regulierenden Zentren bei männlichen Ratten. Acta endocr. (Kbh.) 53, 382; 1966
- : Chemischen Konstitution und pharmakologische Wirkung. In: Junkmann, K. (ed.): Gestagene, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 22/1, Kap. VI, Springer-Verlag Berlin, S. 680-1025; 1968
- NEUMANN, F. und R. von BERSWORDT-WALLRABE: Effects of the Androgen Antagonist Cyproterone acetate on the Testicular Structure, Spermatogenesis and Accessory Sexual Glands of Testosterone-treated Adult Hypophysectomized Rats. J.Endocr. 35, 363-371; 1966
- NEUMANN, F., R. von BERSWORDT-WALLRABE, W. ELGER und H. STEINBECK: Wirkungsmechanismus der Hormone. In: 18. Mosbacher Koll. d. Ges. für Biol. Chemie, Springer-Verlag Berlin, S. 218-248; 1967
- NEUMANN, F., and W. ELGER: Physiological and Psychical Intersexuality of Male Rats by Early Treatment with an Antiandrogenic Agent (1.2 alpha-Methylene-6-chloro-delta⁶-hydroxy-progesterone-acetate). 5th Acta Endocr.Congress, Hamburg, 1965 - Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 100, 174; 1965

- NEUMANN, F. und W. ELGER: Weibliche Milchdrüsendifferenzierung und Entwicklung bei männlichen Ratten nach Hemmung der foetalen Androgene durch einen Testosteron-antagonisten. 36. Tagung d.Dtsch.Ges. für Gynäkologie, Hannover; 1966
- NEUMANN, F., W. ELGER und R. von BERSWORDT-WALLRABE: Aufhebung der durch Testosteronpropionat induzierten Unterdrückung des Zyklus und der Ovulation durch ein antiandrogen wirksames Steroid an Ratten. Acta endocr. (Kbh.) 52, 63; 1966
- NEUMANN, F., W. ELGER, H. STEINBECK und R. von BERSWORDT-WALLRABE: Antiandrogene. In: Klein, E. (ed.), 13. Symp. d. Dtsch.Ges. für Endokrinologie, Würzburg, 1967: Das Testosteron - Die Struma, Springer-Verlag Berlin, S. 78-101; 1968
- NEUMANN, F., and M. KRAMER: Antagonism of Androgenic and Antiandrogenic Agents in their Action on the Rat Fetus. Endocrinology 75, 428; 1964
- NEUMANN, F., K.-D. RICHTER und P. GÜNZEL: Wirkungen von Antiandrogenen, Zbl.Vet.-Med., Reihe A, 12, Heft 2, 175; 1965
- OESTERREICH, H.: Neue Darstellung der Lehre von den Ortsveränderungen der Hoden. Leipzig 1830
- OUDEMANN, J.T.: Die accessorischen Geschlechtsdrüsen der Säugetiere. Haarlem, 1892
- OVERZIER, C.: Intersexualität. In: Gross, R. und Jahn, D. (eds.): Lehrbuch der inneren Medizin, F.K.-Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 872; 1966
- PORTMANN, A.: Einführung in die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere, 4. Auflage, Basel 1969, Kap. VII, S. 314-320; 1969
- PRICE, D., and ORTIZ, E.: The Role of Fetal Androgen in Sex Differentiation in Mammals. In: DeHaan, L. und Ursprung, H. (eds.): Organogenesis, Holt, Rinehart and Winston Inc. New York, S. 629 ff; 1965

RAUTHER, M.: Über den Genitalapparat einiger Nager und Insektivoren, insbesondere die accessorischen Genitaldrüsen derselben. Jenaische Z. f. Naturwiss. 32, 378 ff; 1903/04

RAYNAUD, A.: Intersexualite provoquee chez la souris femelle par injection d'hormone male a la mere en gestation. C.R.Soc.Bio. (Paris) 126, 866; 1937

- : Etude de l'appareil genital (gonades, canaux de Wolff et de Müller) des souris males intersexuees obtenues par injection de dipropionat d'oestradiol a la mere en gestation. C.R.Soc.Biol. (Paris) 130, 1012; 1939

- : Effets, sur la differenciation sexuelle des embryons, d'un melange de dipropionate d'oestradiol et de testosterone injecte a la souris en gestation. C.R. Acad.Sci. 211, 572-574; 1940

- : Connections anormales entre les extremités inferieures des canaux de Müller et la parois dorsale du sinus urogenital des embryons de souris. Bull.Biol. Suppl. XXIX, p. 383 ff; 1942

- : Modification experimentale de la differenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgenes et oestrogenes (Etude des etats d'intersexualite qui en resultent). Actual. Scient. et Indus., n^{os} 925 et 926, Hermann, edit., Paris; 1942 d

- : Recherches sur les facteurs de la differenciation sexuelle de l'appareil gubernaculaire du foetus de souris. Comp.Rend. Seance 245, 2393; 1957

- : Inhibition, sous l'effet d'une hormone oestrogene, du developpement du gubernaculum du foetus male de souris. C.R.Acad.Sci. 246, 176; 1958

RAYNAUD, A. et M. FRILLEY: Effets, sur le developpement du tractus genital des embryons de souris de la destruction des ebauches de leurs glandes genitales, par une irradiation au moyen des rayons X, a l'age de 13 jours. C.R.Soc.Biol. (Paris) 141, 1134; 1947 c

- RAYNAUD, A. et M. FRILLEY: Developpement intra-uterin des embryons de souris dont les ebauches de l'hypophyse ont ete detruites, au moyen des rayons X, au 13^e jour de la gestation. I. Developpement de l'appareil genital. C.R.Acad.Sci. 225, 596; 1947 b
- : Structure histologique des testicules des foetus de souris dont l'hypophyse a ete detruite au moyen des rayons X. C.R.Soc.Biol. (Paris) 143, 954; 1949 b
 - : Structure histologique des ovaires des foetus de souris dont l'hypophyse a ete detruite au moyen des rayons X. C.R.Soc.Biol. (Paris) 143, 959; 1949 c
- REITTERER, E.: Sur le developpement compare du vagin et du vestibule des mammiferes. Ibid.Ser. IX, Teil III, p. 312-314; 1891 b
- RUGH, R.: The Mouse, its Reproduction and Development. Minneapolis, Minn., Burgess; Chap. IV and V, 282-295, 1968
- STARCK, D.: Die Entwicklung des Urogenitalsystems. In: Embryologie, ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 484 ff; 1955
- STEINBECK, H., W. ELGER, and F. NEUMANN: Sexual Activity of Male Rats under the Influence of Oestradiol and Antiandrogens and Recurrence of Libido after Cessation of Treatment. VI. Acta Endocrinologica Congress, Helsinki 1967; Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 119, 63 (Abstract No. 47); 1967
- STEINBECK, H., F. NEUMANN, and W. ELGER: Effect of an Antiandrogen on the Differentiation of the Internal Genital Organs in Dogs. J.Reprod.Fertil. 23, 223-227; 1970
- STURM, A. jr.: Die männliche Keimdrüse. In: Grosse-Brockhoff, F. (ed.): Pathologische Physiologie, Springer-Verlag Berlin, 2. Auflage, S. 574; 1969
- TANDLER, J. und K. KELLER: Über das Verhalten des Chorions bei verschiedengeschlechtlicher Zwillingsgravidität des Rindes und über die Morphologie des Genitales der weiblichen Tiere, welche einer solchen Gravidität entstammen. Dtsch.tierärztl.Wschr. Nr. 10; 1911

- TAPFER, S.: Weibliche Geschlechtsorgane der Versuchstiere.
In: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. I, S. 63 ff;
1953
- WEBER, E.H.: Über den Descensus testiculorum beim Menschen
und einigen Säugetieren. Müller's Arch.Anatom. u.
Phys.; 1847
- WEIL, C.: Über den Descensus testiculorum nebst Bemerkungen
über die Entwicklung der Scheidenhäute und des Skrotums.
Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. V.; 1884
- WIECHERT, R., H. STEINBECK, W. ELGER und F. NEUMANN: Wir-
kungen und Struktur neuer antiandrogener Steroide.
Arzneimittel-Forsch. 17, 1103-1116; 1967

DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. med.vet. F. Neumann, dem Leiter der Abteilung Endokrinpharmakologie des Hauptlaboratoriums der Schering AG, Berlin, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Förderung dieser Arbeit.

Herr Dr. med. W. Elger hat die Dissertation betreut und durch zahlreiche wissenschaftliche Gespräche, fachlichem Rat und viele Anregungen gefördert. Ihm danke ich auf das herzlichste.

Für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche und Bearbeitung des histologischen Materials danke ich Fräulein Sperling sowie Frau Hufschläger; Frau Kostusiack gilt mein Dank für das Schreiben des Manuskriptes.

Der Schering AG, Berlin, danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Inspektors Martin Richter und seiner Ehefrau Anneliese, geb. von Schulz, bin ich am 17.5.1944 in Schreiberhau/Schlesien geboren.

Ich besuchte in Berlin Lichterfelde die Grund- und Oberschule. Im März 1963 bestand ich in der Tannenberg-Schule die Reifeprüfung.

Anschließend begann ich bei der Schering AG in Berlin Wedding eine kaufmännische Lehre, die ich im September 1965 vorzeitig beenden konnte.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität in Berlin, das ich mit der ärztlichen Prüfung am 16.3.1972 abschloß.

